

**THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 29 septembre 2021
Par Mme Vanderheyden Emeline**

**Le rôle du pharmacien dans la prise en
charge de l'hypertension artérielle gravidique
et de ses complications**

Membres du jury :

Président : Pr Dine Thierry, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier,
Groupe Hospitalier Loos-Haubourdin, Faculté de pharmacie de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Pr Gressier Bernard, Professeur des Universités et
Praticien Hospitalier, Centre hospitalier d'Armentières, Faculté de pharmacie de Lille

Membre extérieur : Mme Dehay Pascaline, Docteur en Pharmacie, Titulaire de la
pharmacie de Richebourg

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2020-2021	Version 1.0 Applicable au 16/10/2020
Document transversal		Page 1/10

REDACTION	VERIFICATION	APPROBATION
Audrey Hennebelle Assistante de direction	Cyrille Porta Responsable des Services	Bertrand Décaudin Doyen 

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-président formation tout au long de la vie :	Christophe MONDOU
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-présidente ressources :	Georgette DAL
Directrice Générale des Services :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la faculté :	Claire PINÇON
Assesseur aux études :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Augustin CLERGIER

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2020-2021	Version 1.0 Applicable au 16/10/2020
Document transversal		Page 2/10

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2020-2021	Version 1.0 Applicable au 16/10/2020
Document transversal		Page 3/10

M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et économie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2020-2021	Version 1.0 Applicable au 16/10/2020
Document transversal		Page 4/10

Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHARAERT	Éric	Droit et économie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2020-2021	Version 1.0 Applicable au 16/10/2020
Document transversal		Page 5/10

Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2020-2021	Version 1.0 Applicable au 16/10/2020
Document transversal		Page 6/10

M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et économie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et économie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2020-2021	Version 1.0 Applicable au 16/10/2020
Document transversal		Page 7/10

Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2020-2021	Version 1.0 Applicable au 16/10/2020
Document transversal		Page 8/10

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et économie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et économie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et économie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

 Université de Lille	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2020-2021	Version 1.0 Applicable au 16/10/2020
Document transversal		Page 9/10

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	VAISSIÉ	Alix	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2020-2021	Version 1.0 Applicable au 16/10/2020
Document transversal		Page 10/10

CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Version	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements :

Je tiens tout d'abord à remercier mon directeur de thèse, le professeur Gressier, pour m'avoir fait l'honneur d'encadrer ce long travail. Merci à vous pour tous les échanges et conseils que vous avez pu me donner, qui ont contribué à ouvrir ma réflexion et à enrichir cette thèse.

Au professeur Dine, pour avoir accepté de présider mon jury, de lire et de juger ce travail. Veuillez recevoir toute ma reconnaissance ainsi que l'expression de mon plus grand respect.

À Mme Dehay, pharmacienne titulaire de la pharmacie de Richebourg, pour avoir accepté de siéger au sein de ce jury. Merci pour votre disponibilité et pour l'honneur que vous me faites en portant jugement et intérêt sur ce travail. Je tiens également à vous remercier pour les enseignements que vous avez pu me donner au sein de mes stages de pratique officinale. C'est au sein de votre pharmacie, et de votre équipe, que vous m'avez transmis la passion de ce beau métier depuis mon plus jeune âge.

À l'ensemble de l'équipe de la pharmacie de Richebourg, je vous adresse un grand merci, non seulement pour votre pédagogie et vos conseils, mais aussi pour tout le soutien que vous m'avez donné durant ces 6 années d'études. Merci à Pauline, Clément, Virginie, Romain ainsi qu'à Isabelle et Danièle qui sont aujourd'hui retraitées mais que je n'oublie pas. Je tiens également à remercier tout particulièrement Clément, pour son aide, son soutien notamment durant cette période de COVID. Merci pour tout le temps que vous m'avez consacré, veuillez ici recevoir toute ma gratitude.

À l'équipe officinale de la pharmacie de l'hôtel de ville de Lille, pour m'avoir permis de m'épanouir au sein de mon premier remplacement.

À la pharmacie du 4 septembre à Lens, pour m'avoir rassuré et encouragé au cours de la rédaction de cette thèse.

Je tiens également à remercier tout particulièrement Mme Fauquembergue, pharmacienne titulaire de la pharmacie du 4 septembre, pour m'avoir soutenu et pour m'avoir fait confiance au cours de cette première année de vie professionnelle, en m'offrant notamment une place au sein de son équipe.

À mon futur mari, le pilier de mes études, à toi Baptiste. Tu as toujours su trouver les mots justes pour me rassurer et me faire relativiser, même lorsque je m'imaginai le pire... Tu m'as toujours tiré vers le haut et encouragé, alors même que je n'y croyais plus. Tu as été pour moi un soutien infallible tout au long de ce parcours. Tu as traversé à mes côtés des hauts et des bas sans jamais douter une seule fois de moi. J'ai envie de dire tu as survécu à ces 6 années d'études et à cette thèse ! Sans toi je n'en serai pas là aujourd'hui. Les mots me manquent et je ne serai à quel point te remercier pour tout ce que tu m'as apporté. Je tiens ici à t'adresser toute ma reconnaissance et tout mon amour.

À mes parents, pour tout le soutien que vous m'avez donné. Vous avez été de véritables moteurs pour moi au cours de ces études, et au cours de la rédaction de cette thèse. Vous m'avez toujours encouragé à dépasser mes limites de la PACES jusqu'à ma dernière année. Vous m'avez réconforté dans mes moments de doute, et appris à ne jamais baisser les bras tout en donnant le meilleur de moi-même. Merci pour m'avoir inculqué toutes ces belles valeurs, qui font que je suis là devant vous aujourd'hui. Merci à toi maman, pour m'avoir redonné le sourire et m'avoir chouchouté, et merci à toi papa pour toutes ces longues discussions dans le but de me redonner confiance en moi. Mais par-dessus tout, c'est la fierté que je peux apercevoir aujourd'hui dans votre regard qui me comble. Je vous adresse ici toute ma reconnaissance, mon plus grand respect, ainsi que tout mon amour.

À mes sœurs, qui ont entendu parler de ma thèse durant des heures.

À toi Mélissa, qui a été de surcroît mon ancienne colocataire, tu m'as supporté pendant 5 ans et m'a écouté parler de pharmacie plus qu'il n'en faudrait. Et même une fois déménagée, tu as eu la chance de m'avoir au téléphone pour parler de la structure de ma thèse, de la syntaxe et de la tournure de mes phrases. Merci pour ta patience, ton soutien, et tes conseils, qui m'ont beaucoup apporté tout au long de ce beau parcours.

À mes grands-parents, qui sont partis trop tôt. Mes bonnes étoiles, qui j'en suis sûre m'ont toujours accompagné. J'espère vous rendre fière de là-haut.

À ma belle-famille, qui m'a toujours encouragé et n'a jamais cessé de me soutenir.

À Christelle et Gérard Branlant, merci à vous deux de m'avoir encouragé et rassuré dans mes moments de doute.

À mes meilleures amies, le fameux groupe « des copines d'abord », à toi Ever, Valentine, et Vinatee. Fidèles au poste depuis des années, tellement que je ne les compte plus aujourd'hui... Vous m'avez encouragé, soutenu, motivé et parfois bousculé pour me remettre sur les « rails ». Vous m'avez écouté lorsque j'en avais besoin, et avez toujours été de bons conseils. Merci à vous trois pour toute l'aide que vous m'avez apportée. J'ai de la chance de vous avoir !!

À mes correctrices et à mon correcteur qui ont eu le courage et la patience de lire cette thèse afin d'en déceler les fautes d'orthographe qui pouvaient s'y glisser. Merci à Vinatee, Rachel, Pauline et Antoine pour leur aide, et leur investissement.

À Florine et Manon qui ont partagé les bancs de la faculté à mes côtés. Vous avez été de vrais soutiens durant toutes ces années. Merci pour tous les conseils que vous avez pu me donner dans l'élaboration de ma thèse. Mes années fac n'auraient pas été pareilles sans vous.

Table des matières

Remerciements.....	15
Liste des abréviations.....	23
Glossaire.....	27
Table des illustrations.....	31
Introduction.....	33
<u>Partie I : Présentation de l'hypertension artérielle gravidique et de ses complications</u>	35
I) Définitions	34
I.1) Qu'est ce que l'hypertension artérielle ?	34
I.2) Définition de l'HTA gravidique.....	35
II) Épidémiologie de l'HTA gravidique	35
II.1) Incidence	35
II.2) D'un point de vue mondial.....	36
II.3) Les facteurs de risque.....	37
III) Rappel sur le placenta	38
III.1) La placentation physiologique	38
a) De la fécondation à la formation des villosités chorales :	38
b) Voies de différenciation du cytotrophoblaste.....	40
c) Remodelage des artères spiralées utérines.....	41
III.2) Fonctions du placenta.....	41
IV) La physiopathologie de l'HTA gravidique.....	43
IV.1) La théorie immunologique.....	44
IV.2) La présence de facteurs anti-angiogéniques.....	46
IV.3) Les Anticorps anti AT1.....	47
IV.4) La réaction inflammatoire.....	48
IV.5) La dysfonction endothéliale	48
a) Déséquilibre de la balance prostacycline/ thromboxane A2.....	48
b) Stimulation du système rénine angiotensine.....	48
c) L'hémostase	49
V) Les complications de l'HTA gravidique.....	49
V.1) Complications maternelles à court terme	49
a) La pré-éclampsie.....	49
b) L'éclampsie	50
Définition.....	50
Physiopathologie.....	51
c) Le HELLP syndrome.....	51
Définition, signes cliniques et biologiques	51
Physiologie du HELLP syndrome.....	52
d) Hématome rétroplacentaire.....	53
Définition.....	53
Physiopathologie.....	53
e) Coagulation intravasculaire disséminée	54
f) Complications rénales.....	56
V.2) Les complications fœtales	56
VI) Diagnostic.....	57
VI.1) Prise de la tension artérielle.....	57

VI.2)Confirmation du diagnostic par l'automesure.....	57
VI.3)Protéinurie.....	59
VI.4)Uricémie.....	59
VI.5)Dosage du PIGF et du sFLT-1	60
a)Intérêt prévisionnel à court terme et intérêt pronostic.....	60
b)Présentation du test de Roche Diagnostics.....	61
Partie II : La prise en charge thérapeutique.....	63
VII)La prise en charge de l'HTA gestationnelle	63
VII.1)Objectifs de la prise en charge	63
VII.2)Explorations initiales à réaliser.....	63
a)Objectif	63
b)Recherche des signes de gravité.....	64
c)Bilan maternel.....	65
d)Bilan fœtal	65
VII.3)Prise en charge non médicamenteuse.....	66
VII.4)Les recommandations d'une prise en charge médicamenteuse par la SFHTA.....	69
a)Le labétalol (TRANDATE®)	71
Généralités sur le signalisation cellulaire des récepteurs bêta.....	71
Adrénrgiques :.....	71
Mécanisme d'action du Labétalol :.....	73
Posologie :	74
Tolérance du labétalol :.....	75
Effets indésirables maternels et contre-indications :.....	75
Effets indésirables néonataux :.....	76
Allaitement :	77
b)Les dihydropyridines : Loxen® et Adalate®.....	78
Généralité sur leur processus pharmacologique :.....	78
Posologie :	79
Tolérance des dihydropyridines :.....	80
Effets indésirables et contre-indications :.....	81
Allaitement :.....	81
c)L'alpha-méthyl dopa (Aldomet ®): antihypertenseur central.....	82
Généralités sur le système nerveux sympathique :.....	82
La synthèse de la noradrénaline :	83
Mécanisme d'action de l'alpha-méthyl dopa :.....	84
Posologie :.....	85
Tolérance :.....	86
Allaitement :.....	86
Effets indésirables et contre-indications :.....	86
d)Traitements à proscrire.....	88
Médicaments du système rénine-angiotensine-aldostérone.....	88
Les diurétiques.....	88
VII.5)Surveillance.....	88
VIII)Prise en charge thérapeutique de la pré-éclampsie et de ses complications.....	89
VIII.1)Intérêt de la prise en charge hospitalière.....	89
VIII.2)Bilans initiaux à réaliser en milieu hospitalier.....	90
VIII.3)Les antihypertenseurs utilisés dans la pré-éclampsie.....	91
a)Pré-éclampsie modérée.....	91
b)Pré-éclampsie sévère.....	92

Cas particulier de l'urapidil (Eupressyl®).....	95
Cas particulier de la clonidine (Catapressan®).....	95
Cas particulier de la dihydralazine (Nepressol®).....	96
VIII.4)Le remplissage vasculaire.....	96
VIII.5)Cas du HELLP syndrome.....	97
VIII.6)Prise en charge de l'œdème aigu pulmonaire (OAP)	99
VIII.7) La prise en charge obstétricale.....	99
VIII.8)Les traitements préventifs des complications fœtales.....	101
a)La corticothérapie	101
La maladie des membranes hyalines :	101
L'usage de la corticothérapie anténatale :	103
b)Le sulfate de magnésium.....	104
VIII.9)La prise en charge de l'éclampsie.....	104
a)Généralités.....	104
b)Sulfate de magnésium.....	105
VIII.10)Surveillance.....	106
a)Pré-éclampsie modérée	107
b)Pré-éclampsie sévère	109
IX)L'organisation du parcours de soins.....	109
IX.1)Intérêts.....	109
IX.2)Choix de la maternité.....	110
a)Classification des maternités.....	110
b)Choix en fonction du contexte.....	111
IX.3)Choix du coordinateur.....	111
IX.4)Carnet de suivi.....	112
IX.5)Rôle du pharmacien au sein de ce parcours de soins.....	112
X)Le post-partum.....	113
X.1)Complications du post-partum.....	113
X.2)Les antihypertenseurs.....	114
X.3)Complications sur le long terme.....	115
X.4)Contraception.....	116
X.5)les inhibiteurs de la lactation.....	116
X.6)Consultation préconceptionnelle.....	117

Partie III : Règles hygiéno-diététiques et autres thérapeutiques en prévention..... 119

XI)Activité physique et repos.....	119
XI.1)En anténatal.....	119
XI.2) En post-partum.....	121
XII)L'alimentation.....	122
XII.1)En anténatal.....	122
XII.2)En post-partum.....	122
XIII)L'alcool.....	124
XIV)Le tabac.....	125
XV)Thérapeutiques recommandées en prévention	126
XV.1) Le calcium.....	126
XV.2)L'aspirine.....	127
XVI)Autres thérapeutiques en étude dans la prévention de l'HTA gravidique et de la pré-éclampsie.....	129
XVI.1)La vitamine D.....	129

XVI.2)Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM)	130
XVI.3)Les antioxydants : vitamines C et E	132
XVI.4)Autres oligoéléments au pouvoir antioxydant :	133
a)Le zinc.....	133
b)le sélénium.....	134
XVI.5)Supplémentation en magnésium	135
XVI.6)Le monoxyde d'azote.....	136
XVI.7)Les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5.....	137
XVI.8)Les statines	138
XVI.9)L'ail	139
XVII)La phytothérapie.....	140
Conclusion.....	141
Annexe I.....	143
Bibliographie.....	145

Liste des abréviations :

- **ACOG** : Amercian College of Obstetricians and gynecologists
- **AMPc** : Adénosine Monophosphate Cyclique
- **AINS** : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
- **ALAT** : Alanine Aminostransférase
- **AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché
- **ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
- **AP** : Activité physique
- **ARA II** : Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II
- **ASAT** : Aspartate Aminotransférase
- **ATP** : Adénosine Triphosphate
- **AVC** : Accident Vasculaire Cérébral
- **BHE** : Barrière Hémato Encéphalique
- **BPCO** : Bronchopneumopathie Chronique
- **CIVD** : Coagulation Intravasculaire Disséminée
- **CNGOF** : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français
- **CO** : Monoxyde de carbone
- **COX** : Cyclooxygénase
- **CRAT** : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes
- **CCT** : Cytidine triphosphate phosphocholine Cytidylyltransferase
- **DHEA** : Acide Docosahexaénoïque
- **DHP** : Dihydropyridines
- **EMA** : European Medicines Agency (agence européenne des médicaments)
- **eNOS** : Endothelial nitric oxide synthase
- **EPA** : Acide Eicosapentaénoïque
- **FRHTA** : Fondation de Recherche sur l'HTA
- **GMPc** : Guanosine Monophosphate cyclique
- **GTP** : Guanosine Triphosphate
- **HAD** : Hospitalisation À domicile

- **HAS :** Haute Autorité de Santé
- **HBPM :** Héparine de Bas Poids Moléculaire
- **HCG :** Hormone Chorionique Gonadotrope
- **HDL:** High Density Lipoprotein (lipoprotéine de haute densité)
- **HELLP :** Hemolysis (hémolyse), Elevated Liver enzymes (cytolysse hépatique) and Low Platelet count (thrombopénie)
- **HLA :** Human Leucocyte Antigen (antigène humain de leucocyte)
- **HRP :** Hématome Rétroplacentaire
- **HTA :** Hypertension Artérielle
- **IEC :** Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
- **Ig :** Immunoglobuline
- **IMC :** Indice Masse Corporelle
- **IRA :** Insuffisance Rénale Aiguë
- **IV :** IntraVeineux
- **IVSE :** IntraVeineuse à la Seringue Électrique
- **KGF :** Keratinocyte Growth Factor (facteur de croissance des kératinocytes)
- **LDH :** Lactate Déshydrogénase
- **LDL :** Low Density Lipoprotein (lipoprotéine de faible densité)
- **LT :** Lymphocyte T
- **MAPA :** Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle
- **MLCK :** Myosin Light Chain Kinase
- **NFS :** Numération Formule Sanguine
- **NK :** Natural Killer
- **NMDA :** N-Méthyl-D-Aspartate
- **NO :** Monoxyde d'Azote
- **NOS :** Nitric oxide synthase
- **OAP :** Œdème Aigu du Poumon
- **OMS :** Organisation Mondiale de la Santé
- **PAD :** Pression Artérielle Diastolique
- **PAI-1 :** Plasminogen Activator Inhibitor- 1 (inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1)

- **PAS** : Pression Artérielle Systolique
- **PE** : Pré-éclampsie
- **PIGF** : Placental Growth Factor (facteur de croissance placentaire)
- **PMA** : Procréation Médicalement Assistée
- **PNNS** : Programme National Nutrition Santé
- **PTH** : Parathormone
- **RCF** : Rythme Cardiaque Fœtal
- **RCIU** : Retard de Croissance Intra-Utérin
- **ROS** : Reactive Oxygen Species
- **ROT** : Réflexes Ostéo-Tendineux
- **SA** : Semaine d'Aménorrhée
- **sENG** : Soluble Endoglin
- **SFAR** : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation
- **SFHTA** : Société Française d'Hypertension Artérielle
- **sFLT-1** : Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase 1
- **SNS** : Système Nerveux Sympathique
- **SOD** : Superoxyde Dismutase
- **TA** : Tension Artérielle
- **TCA** : Temps de Céphaline avec Activateur
- **TGF** : Transforming Growth Factor
- **TQ** : Temps de Quick
- **VEGF** : Vascular Endothelial Growth Factor (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire)
- **VOD** : Voltage Dépendant

Glossaire :

Anamnios : absence de liquide amniotique.

Angiogenèse : processus de développement de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux préexistants.

Agoniste : un agoniste est une substance capable d'activer un ou plusieurs récepteurs d'un ligand endogène (hormone ou neurotransmetteurs), en imitant l'action du ligand de manière totale ou partielle. L'activité physiologique résultante est ainsi la même que celle engendrée par l'activation du récepteur par son ligand « naturel ».

Antagoniste : un antagoniste est une substance capable de bloquer un récepteur, et donc d'inhiber l'activité biologique résultant de son activation par une substance endogène. Pour se faire, ce ligand peut se lier soit sur le site d'action de la substance endogène (on parle alors d'antagoniste compétitif), soit se lier sur un site distinct (on parlera alors d'antagoniste non compétitif).

Apoptose : il s'agit d'un processus physiologique de mort cellulaire programmée. Les cellules concernées s'autodétruisent suite à l'émission d'un signal interne.

Atélectasie : affaissement d'une partie ou de la totalité des alvéoles d'un des deux poumons, suite à une obstruction ou à une compression extérieure responsables d'une diminution du volume pulmonaire.

Autocrine : adjectif qualifiant un messenger chimique qui a pour rôle d'agir sur la cellule qui l'a produit.

Biodisponibilité : il s'agit de la fraction de la dose administrée d'un principe actif qui parvient dans la circulation sanguine systémique sous forme inchangée, et la vitesse à laquelle se déroule ce processus suite à l'administration.

Biométrie fœtale : il s'agit de la mesure des dimensions du fœtus par échographie. Les mesures biométriques varient en fonction de l'évolution de la grossesse. Elles permettent de préciser la date de conception, le dépistage de certaines anomalies (spina-bifida, hydramnios, etc..), d'évaluer la croissance et le bien être fœtal, et de préciser le terme de la grossesse.

Calmoduline : protéine ubiquitaire permettant la fixation du calcium nécessaire à la contraction des cellules musculaires lisses.

Catécholamines : neurotransmetteurs du système nerveux sympathique impliqués dans la transmission de l'influx nerveux. On retrouve 3 types de catécholamines : la noradrénaline, l'adrénaline et la dopamine.

Cytolyse : lyse cellulaire

D-dimères : produits de la dégradation de la fibrine. Un dosage élevé de D-dimères signe la présence d'un caillot sanguin en voie de fibrinolyse.

Décidua : plus communément connus sous le nom de « caduque », il s'agit d'une portion de la muqueuse utérine qui est expulsée avec le placenta à la suite de l'accouchement.

Décidual : en rapport avec la décidua, soit la caduque.

Diurèse : volume d'urine secrété par les reins sur une période donnée

Endocrine : adjectif qualifiant les sécrétions, qui ont la caractéristique d'être directement déversées dans la circulation sanguine pour agir sur diverses cibles biologiques. Il qualifie également les organes et les tissus produisant ces sécrétions.

Épitope : appelé également déterminant antigénique, il s'agit de la partie spécifique d'un antigène pouvant être reconnue par le paratope présent sur les anticorps. (voir définition du paratope ci-dessous)

Exocytose : Processus par lequel une cellule expulse les molécules contenues dans son cytoplasme, grâce à la fusion des vésicules de transports avec sa membrane plasmique.

Gradient osmolaire : il s'agit d'une différence de concentration entre deux compartiments/ solutions situés de part et d'autre d'une membrane semi-perméable, entraînant la création d'une pression osmotique, qui est elle même responsable du passage du solvant du compartiment le moins concentré vers le compartiment le plus concentré.

Hémochorial : adjectif caractérisant le type de placenta de l'espèce humaine et de certains mammifères. Il s'agit ici d'un placenta dans lequel les villosités choriales baignent dans le sang maternel.

Hémolyse : Processus physiologique, parfois même pathologique, provoquant la destruction des hématies (globules rouges) par la lyse de leur membrane, entraînant ainsi la libération de l'hémoglobine dans le plasma.

Incidence : en épidémiologie il s'agit du nombre de nouveaux cas d'une pathologie donnée, observé au sein de la population, dont sont issus les cas durant une même période donnée.

Myélinisation : formation de gaine de myéline autour des axones des cellules nerveuses dans le but d'accélérer la vitesse de conduction des messages nerveux.

Oligoamnios : quantité insuffisante de liquide amniotique en rapport avec l'âge gestationnel.

Oligodendrocyte : cellule gliale intervenant dans la protection et la fabrication de la gaine de myéline.

Paratope : partie d'un anticorps qui assure la reconnaissance spécifique d'un motif de l'antigène appelé épitope.

Per os : par voie buccale, par la bouche. Quand on parle d'un traitement, il s'agit de

la voie d'administration soit la voie orale.

Polymédication : administration de nombreux médicaments de manière simultanée ou d'un nombre excessif de médicaments.

Post-partum : il s'agit d'une période qui s'étend de la fin de l'accouchement jusqu'au retour de couches (6 à 8 semaines après l'accouchement).

Pression oncotique : grandeur, force, avec laquelle les protéines présentes dans le plasma attirent l'eau dans le compartiment vasculaire. Ainsi, si la pression oncotique diminue (diminution de la concentration en protéines dans le compartiment vasculaire) la force d'attraction de l'eau ne sera plus suffisante, et l'eau passera du compartiment vasculaire appauvri en protéines au compartiment extravasculaire, on parle de la formation d'œdèmes.

Prévalence : rapport du nombre de personnes touchées par une maladie sur une population générale, à un instant t, ou durant une période donnée. Le nombre de cas ne fait pas de distinction entre les nouvelles personnes touchées et les anciennes.

Prodrogue : molécule à usage thérapeutique, qui nécessite après administration une biotransformation au sein de l'organisme pour devenir active et donc exercer son effet pharmacologique.

Prostacycline : molécule dérivée de l'acide arachidonique qui est produite par l'endothélium vasculaire. Elle dispose de propriétés antiagrégantes plaquettaires et vasodilatatrices.

Schizocyte : hématie fragmentée suite à un choc extrinsèque (présence d'un thrombus par exemple) qui entraîne une rupture de la membrane.

TCA : le temps de céphaline activée est un test biologique, chronométrique, qui permet de mesurer le temps de coagulation du sang. Pour se faire, on utilise le plasma citraté et centrifugé du patient afin de l'appauvrir en plaquettes. La coagulation est ici initiée par un activateur de la phase de contact, de la céphaline et du calcium. Ce test permet d'explorer les facteurs de coagulation de la voie intrinsèque. Chez un sujet sain le TCA se situe entre 30 et 35 secondes.

Teratogène : une substance est dite teratogène lorsqu'elle est susceptible de provoquer des malformations congénitales chez les enfants, suite à leur exposition in utero.

Test de Coombs : test réalisé en cas d'anémie hémolytique. Il permet de détecter la présence d'anticorps particuliers à la surface des hématies qui sont responsables de leur destruction. On parle ici de test de Coombs direct. Le test de Coombs indirect, permet quant à lui, de mettre en évidence la présence d'anticorps libres spécifiques dirigés contre des hématies d'un phénotype particulier dans le plasma du patient.

Thrombopénie : terme médical utilisé pour qualifier un taux de plaquettes $< 150 \text{ G / L}$ dans le sang.

TQ : le temps de Quick est un test biologique, chronométrique, qui permet également

de mesurer le temps de coagulation du sang. Il utilise le même type de plasma citraté et appauvri en plaquettes, à la différence ici que la coagulation est initiée par de la thromboplastine et du calcium. La voie de coagulation alors explorée n'est autre que la voie extrinsèque. Le TQ chez un sujet sain se situe entre 10 et 15 secondes.

Troponine : ensemble protéique régulant la contraction musculaire en sensibilisant les muscles cardiaques et squelettiques au calcium.

Uricémie : taux d'acide urique dans le sang.

Table des illustrations :

Figure 1 : Développement embryonnaire : de l'ovulation à la nidation au sein de la muqueuse utérine

Figure 2 : Coupe du placenta réalisée par Laurent Blondel

Figure 3 : Schéma d'une villosité choriale

Figure 4 : Rôle du HLA-G dans la tolérance foeto-maternelle

Figure 5 : Organigramme représentant les conséquences de l'interaction entre les HLA du trophoblaste extra-villeux et les récepteurs KIR des NK de la décidua maternelle au sein d'une grossesse physiologique

Figure 6 : Comparaison de l'invasion trophoblastique et du remodelage vasculaire chez une grossesse physiologique et soumise à une pré-éclampsie

Figure 7 : Rôle des facteurs anti-angiogéniques dans la pré-éclampsie

Figure 8 : Schéma d'un hématome rétroplacentaire

Figure 9 : Schéma général représentant les processus physiologiques de l'hémostase

Figure 10 : Représentation des mécanismes physiopathologiques de la CIVD

Figure 11 : Exemple de fiche de relevé d'automesure éditée par la FRHTA (Fondation de recherche sur l'hypertension artérielle)

Figure 12 : Prévention du syndrome cave par le décubitus latéral gauche chez la femme enceinte

Figure 14 : Organigramme de la prise en charge thérapeutique de l'HTA gravidique d'après le consensus d'expert de la SFHTA et du CNGOF

Figure 15 : Organigramme synthétique résumant la prise en charge de l'HTA gravidique suite à son diagnostic

Figure 16 : Schéma général de la transduction du signal engendré par l'activation des récepteurs couplés à une protéine G hétérodimérique

Figure 17 : Voie de signalisation des récepteurs bêta-adrénergiques couplés à une protéine Gs

Figure 18 : Le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

Figure 19 : Structure moléculaire des canaux calciques voltage-dépendants (VOD)

Figure 20 : Réactions mises en place pour permettre la contraction physiologique de la cellule musculaire lisse

Figure 21 : Schématisation d'une synapse noradrénergique avec localisation des

récepteurs alpha et bêta

Figure 22 : Métabolisme de de la noradrénaline

Figure 23 : Voie de biosynthèse de L-Dopa et de l'alpha-méthylidopa dans le système nerveux central

Figure 24 : Schéma illustrant le mécanisme d'action des agonistes alpha 2 présynaptiques

Figure 25 : Tableau des posologies des différents traitements antihypertenseurs dans la prise en charge de l'hypertension artérielle légère à modérée chez la femme enceinte

Figure 26 : Algorithme de la prise en charge thérapeutique de la pré-éclampsie sévère selon la SFAR et le CNGOF

Figure 27 : Tableau des traitements antihypertenseurs recommandés par voie IV dans les formes sévères de pré-éclampsie

Figure 28 : Arbre décisionnel de la prise en charge de la pré-éclampsie

Figure 29 : Prise en charge de la pré-éclampsie sévère selon le terme de la grossesse. Figure tirée du consensus d'experts HTA et grossesse de la société française d'hypertension artérielle.

Figure 30 : Principaux mécanismes de régulation de la synthèse de surfactant par les pneumocytes de type II

Figure 31 : Tableau représentant la fréquence des examens de surveillance materno-foetale dans le cadre d'une pré-éclampsie modérée stable.

Figure 32 : Schéma représentant le mécanisme d'action de l'aspirine dans l'inhibition de l'agrégation plaquettaire

Introduction

La grossesse est un état physiologique pouvant survenir à une ou plusieurs reprises au cours de la vie d'une femme. Le corps maternel subit différentes modifications dans le but de permettre une poursuite de l'état gestationnel dans de bonnes conditions, aussi bien pour la mère, que pour le développement fœtal intra-utérin. Cependant, il arrive que cet événement se complique de pathologies pouvant gravement compromettre le pronostic vital maternel et fœtal. C'est pourquoi la grossesse est suivie de près à l'aide de consultations prénatales régulières, visant le dépistage précoce de toutes ces anomalies.

L'hypertension artérielle gravidique est une complication fréquente de la grossesse. Elle toucherait entre 5 et 6% des grossesses. Les troubles hypertensifs représentent une des causes majeures de morbidité et de mortalité foeto-maternelle. L'HTA gestationnelle est une pathologie évolutive parfois asymptomatique qui peut brutalement se compliquer d'une pré-éclampsie, voir même évoluer jusqu'aux convulsions avec l'éclampsie. Sa présence est parfois associée à un risque accru de maladies cardiovasculaires pouvant se déclarer plus tard dans la vie d'une femme, notamment dans le post-partum. C'est pourquoi une prise en charge personnalisée, adaptée et précoce est indispensable. Elle permettrait d'éviter une évolution défavorable sur le court et le long terme, dans le but d'augmenter l'espérance de vie. Une prise en charge pluridisciplinaire sera alors mise en place dans laquelle le pharmacien détient un rôle, tant d'un point de vue thérapeutique que préventif.

L'objectif de cette thèse est d'effectuer un état des lieux global sur l'ensemble des connaissances dont nous disposons sur la maladie.

Dans un premier temps, j'aborderai la physiopathologie de l'HTA gravidique et de ses complications. Les différentes théories quant aux mécanismes pathologiques seront abordées afin de pouvoir mieux appréhender la prise en charge et les nouvelles thérapeutiques à l'étude. Dans un second temps, nous parlerons de l'organisation du parcours de soins avec la prise en charge de l'HTA gravidique, et de ses complications telles que la pré-éclampsie, l'éclampsie, ou le HELLP syndrome. Le suivi et les recommandations relatives à la période du post-partum seront également abordés. Pour finir, nous verrons les différents conseils que l'on peut prodiguer en matière de règles hygiéno-diététiques, la prévention mise en place, ainsi que les

thérapeutiques en étude susceptibles ou non de voir le jour.

Partie 1: Présentation de l'hypertension artérielle gravidique et de ses complications

I) Définitions

I.1) Qu'est ce que l'hypertension artérielle ?

L'hypertension artérielle (HTA) est une situation pathologique chronique, caractérisée par une pression artérielle anormalement élevée aussi bien en activité qu'au repos. Cette pression exercée sur la paroi des artères est la résultante de la force physique d'éjection du sang par le cœur. L'hypertension artérielle est ainsi caractérisée par deux composantes :

- la pression exercée sur les artères au moment de la systole, c'est-à-dire lorsque le cœur se contracte.
- la pression exercée sur les artères au moment de la diastole, soit au moment de la relaxation entre deux contractions cardiaques.

Ainsi par définition, l'HTA correspond à une pression artérielle systolique (PAS) supérieure ou égale à 14 mmHg et /ou une pression artérielle diastolique (PAD) supérieure ou égale à 90 mmHg.

(1) (2)

I.2) Définition de l'HTA gravidique

L'hypertension artérielle gravidique correspond à une élévation anormale de la tension artérielle chez une femme enceinte jusque-là normotendue. La différence avec une HTA chronique réside dans le fait que cette élévation soit transitoire, et survienne à partir de la 20ème semaine d'aménorrhée (SA). Elle n'est pas accompagnée de protéinurie (marqueur de complication). Il s'agit d'une pathologie causée par la gestation, et plus précisément par un défaut de placentation. Elle est spontanément résolutive à la fin de la grossesse, et peut perdurer jusqu'à 6 semaines après l'accouchement.

Il est important de la différencier des deux autres formes d'hypertension artérielle pouvant survenir chez la femme enceinte qui sont :

- **l'HTA chronique** : elle correspond à une hypertension artérielle préexistante à

la grossesse. Le diagnostic est alors posé avant la 20ème SA .

- **La pré-éclampsie** : qui quant à elle correspond à une hypertension associée à une protéinurie après la 20ème SA. Il s'agit d'une complication de l'HTA gravidique.

(3)

II) **Épidémiologie de l'HTA gravidique**

II.1) Incidence

L'hypertension artérielle est une complication fréquente de la grossesse. En effet, selon l'EMC de cardiologie de 2019, son incidence a été estimée entre 3 et 10 % sur l'ensemble des grossesses. Parmi ce pourcentage, 5 à 6 % des femmes sont atteintes d'HTA gestationnelle. Il s'agit d'un état pathologique évolutif pouvant se compliquer d'une pré-éclampsie. La pré-éclampsie touche 1 à 4% des grossesses et peut donner lieu à différentes complications engageant le pronostic vital :

- aussi bien au niveau maternel avec notamment l'éclampsie, l'hémolysis elevated liver enzymes and low platelet count, communément appelé HELLP syndrome, l'hématome rétroplacentaire (HRP), ou la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)
- qu'au niveau foetal avec le retard de croissance intra-utérin (RCIU), la mort in utero, ou la prématurité

Il est donc important de prendre en charge de manière rapide et précoce les femmes atteintes d'HTA gestationnelle afin d'éviter toute évolution de la pathologie.

Par ailleurs, cette forme d'hypertension peut également conduire à des complications sur le long terme. En effet, l'HTA gravidique est un facteur de risque d'hypertension artérielle chronique en post-partum, ainsi que de maladies cardiovasculaires et rénales. Il faut rappeler qu'à ce jour les maladies cardiovasculaires restent la première cause de mortalité chez les femmes (4). Un suivi adapté est donc exigé pour ces nouvelles mères à la suite de l'accouchement afin de pouvoir les dépister et les traiter au plus vite.

De ce fait, la prise en charge précoce de l'hypertension gestationnelle ainsi que le suivi en post-partum, représentent un enjeu de santé publique majeur.

(5) (6)

II.2) D'un point de vue mondial

Si nous nous penchons sur la prévalence des complications au niveau mondial, nous pouvons constater que les pays en voie de développement sont les plus touchés. La prévalence de la pré-éclampsie pourrait varier de 1,8 à 16,7 % dans les pays à revenus faibles ou intermédiaires (en particulier sur le continent africain). Il est vrai que les pays tels que l'Afrique du Sud, l'Egypte, l'Ethiopie et la Tanzanie recensent une prévalence de la pré-éclampsie pouvant s'échelonner de 1,8 à 7,1%, alors que le Nigeria a une prévalence pouvant varier de 2 à 16,7%. Cela peut s'expliquer non seulement par la répartition des facteurs de risque, mais également par le manque de suivi et de soins prénataux pour dépister les femmes enceintes présentant des facteurs de risque de pré-éclampsie, et donc de complications de l'HTA gravidique. À défaut, elles ne peuvent bénéficier d'une prise en charge spécifique adaptée à leur état et d'un suivi intensif. Par ailleurs, le suivi établi lors des consultations prénatales permettrait de déceler les formes asymptomatiques de l'hypertension artérielle gestationnel. Le niveau socio-économique semble aussi être corrélé à cette prévalence plus élevée. En effet, le faible niveau d'éducation et le manque de sensibilisation de la population face à ces risques, seraient associés à des soins prénataux inadéquats ou déficients. Les capacités des institutions en matière de diagnostic et de prise en charge sont également plus faibles. Les facteurs de risque doivent par conséquent être connus afin de limiter la mortalité. En somme, l'accessibilité aux soins, l'éducation aux facteurs de risque, ainsi qu'une prise en charge adaptée de qualité sont des variantes nécessaires au contrôle de l'HTA gravidique. (7) (8)

II.3) Les facteurs de risque

L'HTA gravidique est une pathologie multifactorielle, faisant intervenir des facteurs de risque d'origine génétiques, maternels, obstétricaux, immunologiques, et environnementaux . Parmi ces facteurs nous pouvons citer :

- l'âge maternel > 40 ans et < 18 ans
- L'IMC (indice de masse corporelle) > 30 kg m²
- la présence de pathologies maternelles telles que le diabète présent pendant ou avant la grossesse, les pathologies rénales, auto-immunes (exemple du

syndrome des antiphospholipides et du lupus érythémateux disséminé), la thrombophilie (mutation du facteur V de Leiden)

- l'origine ethnique : sa fréquence est plus importante dans la population noire
- antécédents personnels ou familiaux de pré-éclampsie
- les grossesses multiples
- l'intervalle de temps entre deux grossesses. Plus l'intervalle est important plus le risque est grand (9)
- la nulliparité, en raison d'un manque de tolérance immunitaire maternelle face aux antigènes paternels lors de la première grossesse
- l'exposition brève aux antigènes présents dans le sperme paternel avant la conception (changement de partenaire, procréation médicalement assistée (PMA) avec insémination de sperme d'un donneur, utilisation prolongée de contraceptifs « barrières ») (10)
- l'absence de soins prénataux et le faible niveau d'éducation

(11) (12) (13)

Selon une étude de 2015, le tabac serait paradoxalement un facteur protecteur de la pré-éclampsie en raison de la production de monoxyde de carbone (CO) exogène. Ce gaz serait responsable d'une diminution de la production de facteurs anti-angiogéniques intervenant dans la physiopathologie de la maladie (sFlt-1 et sENG). (14) L'angiogenèse participerait à ce processus. Cependant il n'est pas conseillé de promouvoir le tabac chez les femmes enceintes, car le CO induit une hypoxie fœtale pouvant être à l'origine d'autres complications comme la prématurité, le RCIU, ou l'HRP. (15)

III) Rappel sur le placenta

III.1) La placentation physiologique

a) De la fécondation à la formation des villosités chorales :

La fécondation d'un ovule par un spermatozoïde donne naissance à une cellule œuf appelée zygote. Une fois constituée, cette cellule entame un processus de mitose progressif afin de passer du stade de morula à celui de blastocyste. Cette

différenciation est extrêmement importante, puisque c'est le blastocyste qui permet la nidation au sein de la muqueuse utérine.

De plus, la couche externe du blastocyste appelée trophoblaste est à l'origine des cellules placentaires. Le trophoblaste va ainsi par différenciation donner naissance aux cellules nécessaires à la mise en place des villosités chorionales. Ces villosités sont essentielles puisqu'elles constituent les unités structurales et fonctionnelles du placenta. Ce sont elles qui assurent les échanges foeto-maternels.

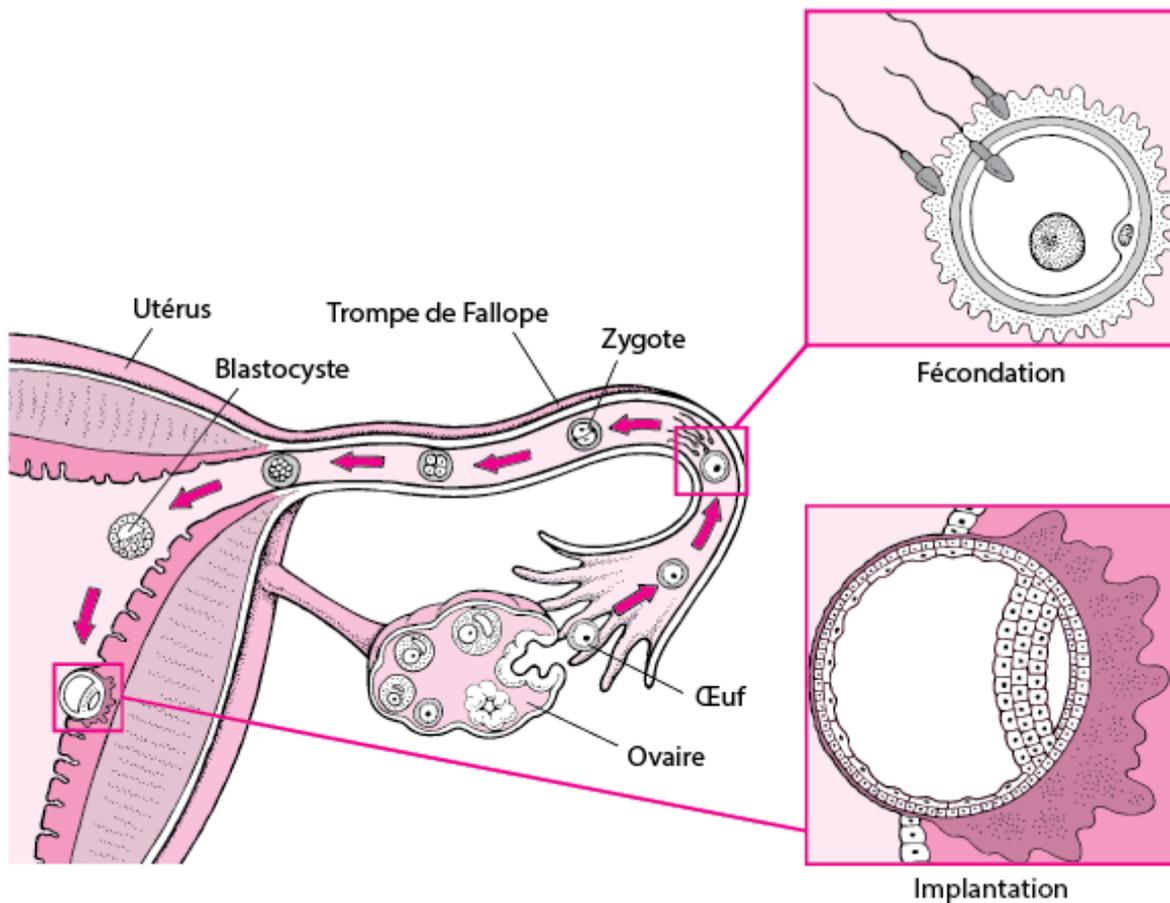


Figure 1 : Développement embryonnaire : de l'ovulation à la nidation au sein de la muqueuse utérine (16)

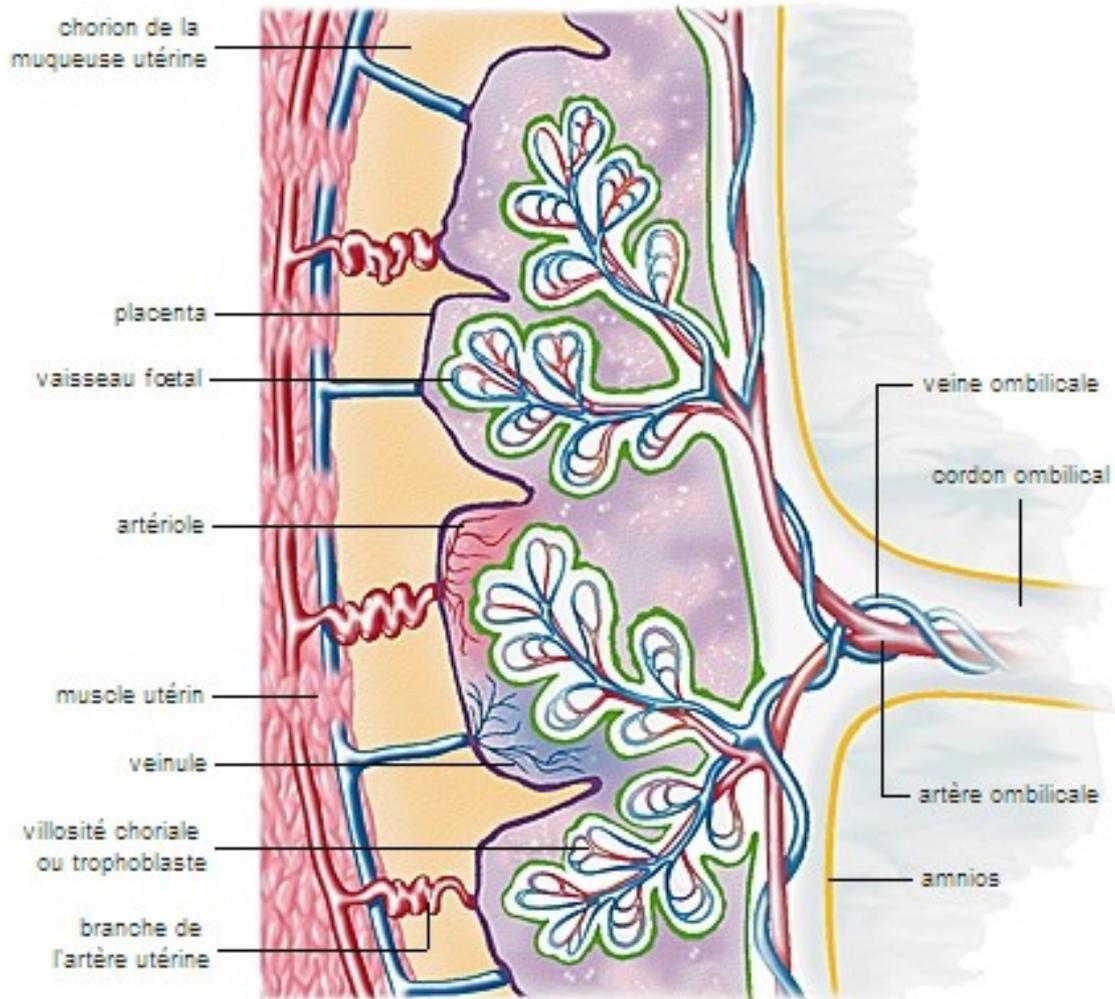


Figure 2 : Coupe du placenta réalisée par Laurent Blondel (17)

Ces villosités choriales comportent en leur centre un axe mésenchymateux protégeant les vaisseaux fœtaux et sont formées en périphérie de deux couches :

- une couche interne appelée cytotrophoblaste
- une couche externe appelée le syncytiotrophoblaste

Ce dernier donnera naissance à l'espace intervilloux, qui est un espace issu de la création de lacunes au sein de la couche externe. Il permet d'accueillir le sang maternel et donc d'effectuer les échanges foeto-maternels nécessaires au développement et à la croissance du fœtus.

b) Voies de différenciation du cytotrophoblaste

Les cellules de la couche interne peuvent emprunter deux voies de différenciation :

- elles peuvent devenir des cytotrophoblastes villex, qui par fusion forment le

syncytiotrophoblaste.

- ou devenir des cytotrophoblastes extra villos, qui, en se détachant des villosités envahissent la décidua maternelle et reconstituent la paroi artérielle des artères spiralées par voie endovasculaire et périvasculaire.

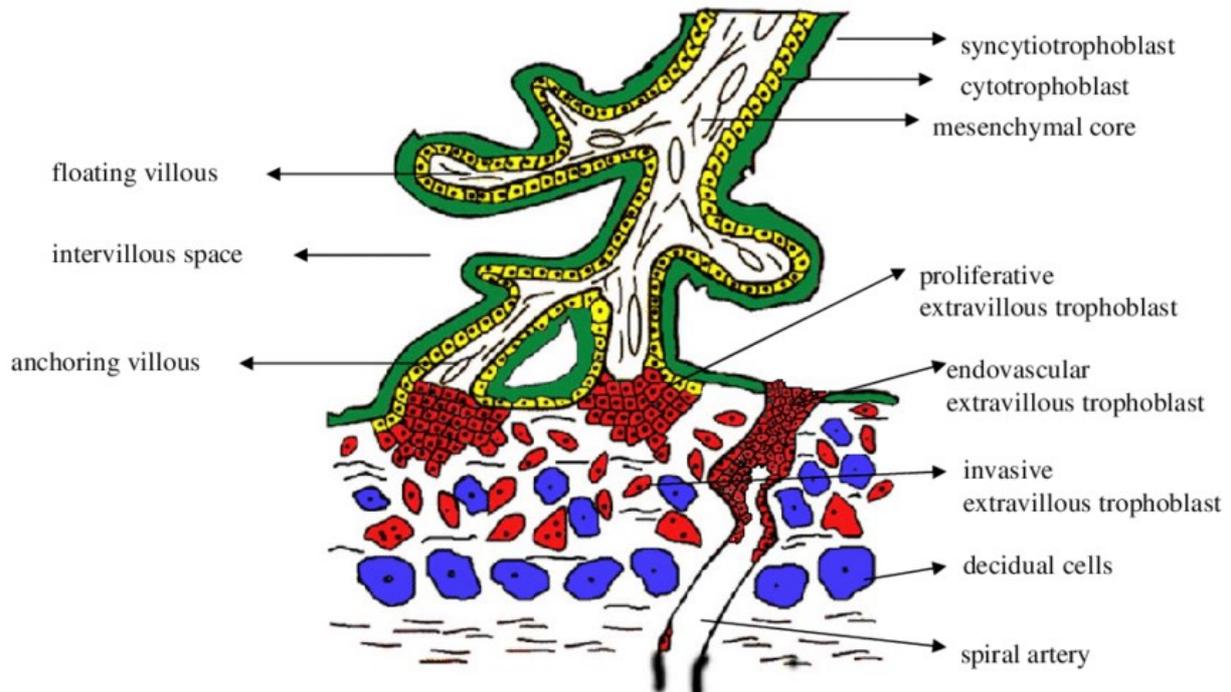


Figure 3 : Schéma d'une villosité chorale (18)

c) Remodelage des artères spiralées utérines

Le but de ce remaniement des artères utérines est d'augmenter le flux sanguin vers le fœtus. En effet, les cytotrophoblastes extra villos remplacent les cellules endothéliales maternelles ainsi que la tunique musculaire. Par conséquent, les artères spiralées se dilatent et deviennent insensibles aux substances vasoactives, ce qui permet donc une perfusion facilitée de la chambre inter-villose dans un système à basse résistance. Les échanges foeto-maternels entre le sang maternel contenu dans l'espace inter-villositaire et les vaisseaux fœtaux présents dans les villosités chorales seront donc facilités.

(19)

III.2) Fonctions du placenta

Le placenta est un organe d'origine fœtale puisqu'il est issu du trophoblaste du blastocyste. Il est également hémochorial, décidual, mais surtout transitoire. Son

développement au cours de la gestation est important puisqu'il est essentiel au bon développement fœtal. C'est lui qui assure les échanges foeto-maternels. Il remplit plusieurs fonctions essentielles pour le fœtus :

rôle pulmonaire

Grâce au gradient de pression partielle de l'oxygène présent au sein de la circulation foeto-maternelle (PO_2 maternelle > PO_2 fœtale), des échanges d'oxygène s'opèrent du sang maternel vers le sang artériel ombilical. Ces échanges s'effectuent au niveau des villosités choriales par diffusion ou transfert passif et permettent donc de donner les apports nécessaires au fœtus. De plus, l'hémoglobine fœtale dispose d'une affinité élevée pour l'oxygène facilitant ainsi l'approvisionnement. A contrario, le dioxyde de carbone possède un gradient de pression partielle inverse. Le dioxyde de carbone est ainsi évacué du sang fœtal pour passer dans la circulation maternelle dans le but d'être éliminé.

Excréter les déchets métaboliques

- Il permet d'excréter les déchets issus du métabolisme fœtal tels que l'urée, l'acide urique et la créatinine dans le sang maternel

Apporter les nutriments nécessaires

- Il apporte les nutriments nécessaires à la croissance et aux dépenses énergétiques du fœtus. En effet le placenta permet :
 - d'assurer un apport nécessaire de glucose par glycogénolyse (les trophoblastes synthétisent et stockent le glycogène)
 - le passage d'acides gras essentiels de la mère à l'enfant. De plus, il stocke le cholestérol maternel et dégrade les triglycérides et les lipides afin d'en permettre leur exploitation par le fœtus.
 - d'apporter les acides aminés et peptides nécessaires à la synthèse protéique par transport actif suite à la dégradation des protéines maternelles.
 - de transporter de manière active la transferrine de la mère à l'enfant via des récepteurs spécifiques à la surface du placenta.

- d'assurer un apport en vitamines au fœtus
- d'assurer le passage de l'eau et des électrolytes par diffusion simple dans le sens d'un gradient osmolaire. A savoir que le calcium et le fer ne passent que dans le sens mère enfant par transport actif

Maintien de la grossesse

Le placenta a également un rôle à jouer dans le maintien du fœtus au niveau de la cavité utérine. Il détient une activité immunorégulatrice sur le système immunitaire maternel. Cette action évite tout risque de rejet, et permet la tolérance du fœtus par l'organisme maternel. De plus, le placenta synthétise des hormones polypeptidiques telles que l'HCG ainsi que des hormones stéroïdiennes. Ces hormones sont essentielles au maintien de la grossesse. On parle de rôle endocrine du placenta.

Rôle protecteur

- Il permet le transfert en fin de grossesse des immunoglobulines de type G (IgG) maternelles au fœtus afin d'établir une immunité passive chez le nourrisson. L'intérêt ici est de lutter contre les maladies infectieuses.
- Enfin il détient un rôle de « barrière placentaire » assurant la délimitation entre la mère et le fœtus.

Au final, le placenta est un organe essentiel au bon déroulement de la grossesse, ainsi qu'au développement intra-utérin de l'embryon puis du futur fœtus. Un défaut de sa mise en place entraîne une altération de ses fonctions. Des complications fœtales pourront alors être observées (prématurité, RCIU) ainsi que des complications maternelles. (20)

IV) La physiopathologie de l'HTA gravidique

La physiopathologie de l'hypertension artérielle gestationnelle est complexe, et reste imparfaitement comprise. L'origine de cette pathologie se trouve au niveau de la placentation. En effet, un défaut d'invasion trophoblastique empêche le remodelage des artères utérines, et donc le maintien d'un débit suffisant pour la perfusion utéro-placentaire. Le placenta est ainsi ischémié, et les échanges foeto-maternels sont altérés. Plusieurs mécanismes seraient en causes.

IV.1) La théorie immunologique

Le défaut d'invasion trophoblastique peut être lié à une mauvaise tolérance immunitaire. Ce problème provient d'une mauvaise interaction entre les récepteurs KIR des cellules immunitaires natural killer (NK) maternels présents au sein de la décidua, et les HLA exprimés par les cytotrophoblastes extra vilieux.

Dans le cas d'une grossesse normale on a d'une part : le HLA-G exprimé par les cytotrophoblastes extra vilieux qui a pour caractéristique d'être monomorphe, et d'autre part le HLA C qui est très polymorphe. Concernant le HLA monomorphe, sa caractéristique lui permet d'être reconnu comme appartenant «au soi maternel» suite à l'interaction avec le récepteur KIR. Ce phénomène physiologique donnera lieu à une inhibition de la cytotoxicité des NK, et à une destruction des LT cytotoxiques ne pouvant être orientés vers une tolérance. L'immunité cellulaire maternelle est ainsi contrôlée ce qui permet l'acceptation des cellules placentaires.

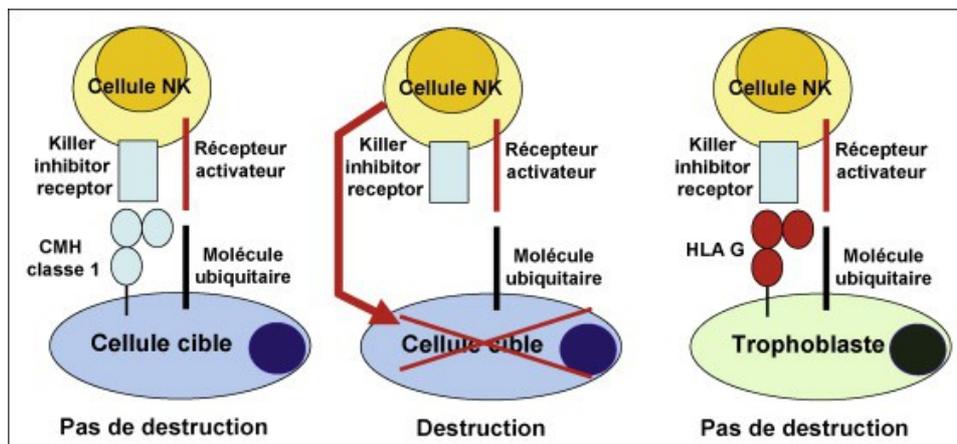


Figure 4 : Rôle du HLA-G dans la tolérance foeto-maternelle (21)

Pour le HLA C, sa caractéristique polymorphe provoque suite à son interaction avec le récepteur KIR : une production de cytokines, une activation des métalloprotéases ainsi que des facteurs angiogéniques tels que le VEGF. L'ensemble de ces éléments est nécessaire à l'invasion trophoblastique.

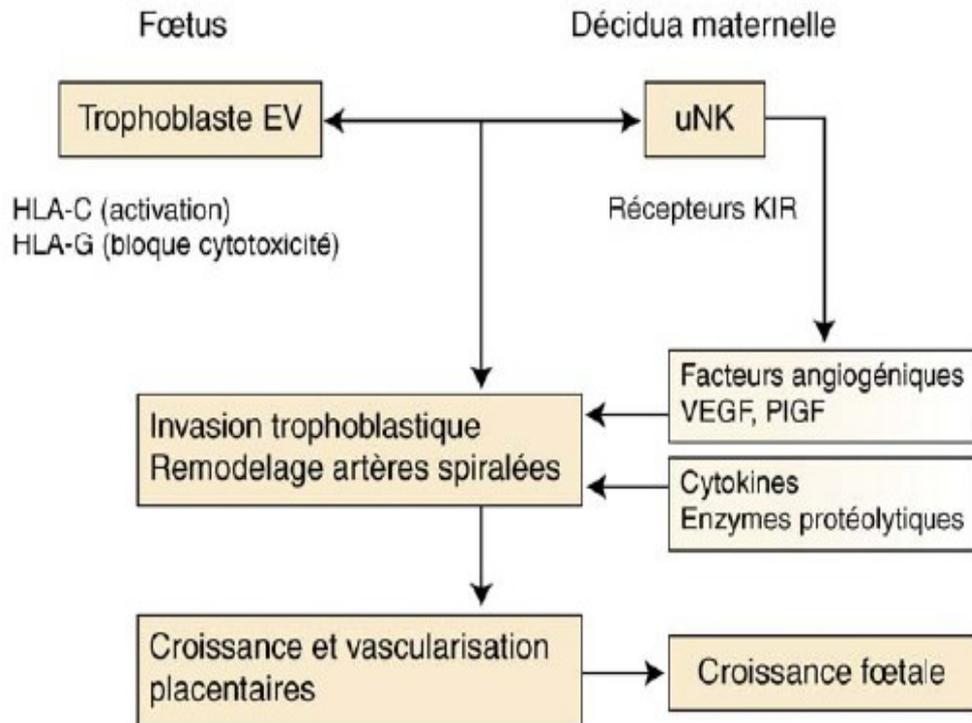
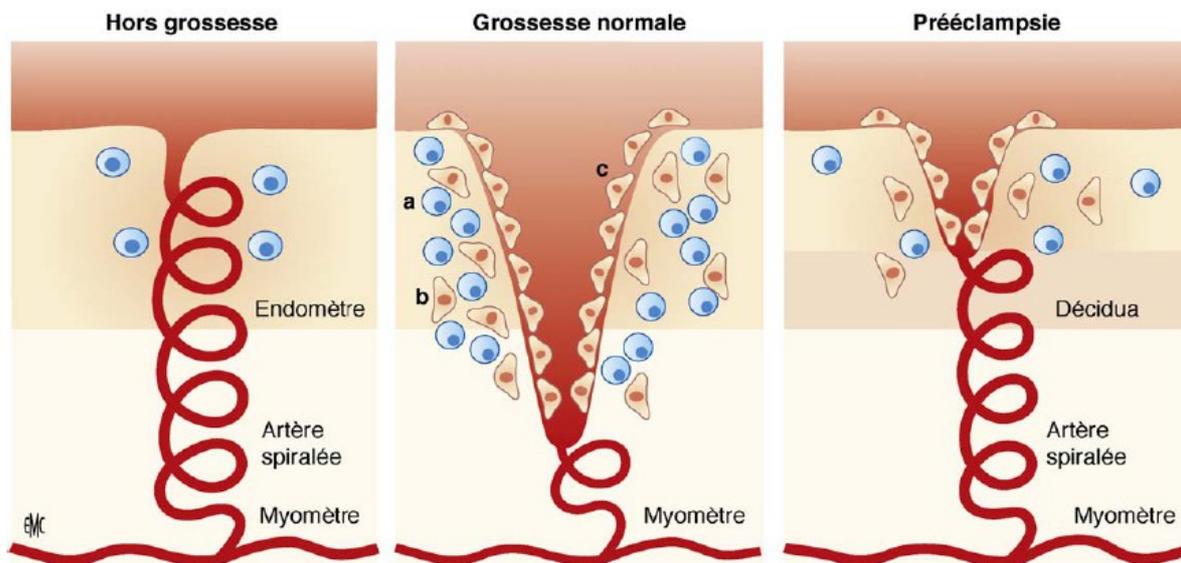


Figure 5 : Organigramme représentant les conséquences de l'interaction entre les HLA du trophoblaste extra-villoux et les récepteurs KIR des NK de la décidua maternelle au sein d'une grossesse physiologique. (22)

Cependant, lors de l'HTA gravidique, l'interaction entre le récepteur KIR et les HLA entraînent une inhibition des phénomènes précédents. Il y a par conséquent un défaut d'invasion des cellules placentaires au niveau de l'utérus, entraînant une inhibition du remodelage ou un remaniement incomplet des artères utérines spiralées. Le débit de perfusion sanguin ne sera donc pas suffisant pour irriguer le placenta et le fœtus. On parle d'ischémie placentaire. De plus, l'immunité cellulaire maternelle ne sera plus tolérante envers le placenta. Les trophoblastes entreront alors dans un processus d'apoptose qui sera beaucoup plus important que ce que l'on peut trouver au cours de la physiologie d'une grossesse normale.



Légende : a :cellules NK ; b :trophoblastes extravasculaires ; c:trophoblastes endovasculaires

Figure 6 : Comparaison de l'invasion trophoblastique et du remodelage vasculaire chez une grossesse physiologique et soumise à une pré-éclampsie. (22)

Suite à l'hypoxie, les cellules placentaires peuvent entrer en nécrose. Ainsi, les débris du syncytiotrophoblaste seront reconnus par les monocytes qui produiront des cytokines pro-inflammatoires. Les polynucléaires seront également activés et l'ensemble de cette activation conduira à une réponse inflammatoire exagérée. Cette réaction immune sera à l'origine d'une dysfonction endothéliale responsable des symptômes maternels.

(22) (23) (24)

IV.2) La présence de facteurs anti-angiogéniques

La mise en place du placenta nécessite «une angiogenèse puissante». C'est pourquoi deux facteurs angiogéniques sont largement produits : le VEGF et le PlGF. Ils sont responsables d'une vasodilatation systémique et de la production de prostacycline par l'endothélium vasculaire maternel. Cependant dans le contexte d'hypoxie placentaire, le taux de VEGF et PlGF diminue dans le sang maternel. En effet, au lieu de se fixer aux récepteur Flt-1 transmembranaire, ils se lient aux récepteurs sFlt-1 libres produits en grande quantité en condition d'hypoxie. Leurs propriétés biologiques sont alors non assurées, ce qui entraîne un défaut d'invasion trophoblastique issue d'un défaut d'angiogenèse, accompagné d'une diminution de la

vasodilatation.

Il en est de même pour l'Endoglin soluble (s-ENG) qui inhibe l'activité du TGF bêta (transforming growth factor β) également responsable de vasodilatation, puisqu'il active la No synthase endothéliale suite à sa fixation sur son récepteur membranaire. En plus de perturber l'angiogenèse, l'endoglin soluble potentialise ainsi la dysfonction endothéliale provoquée par sFLT-1.

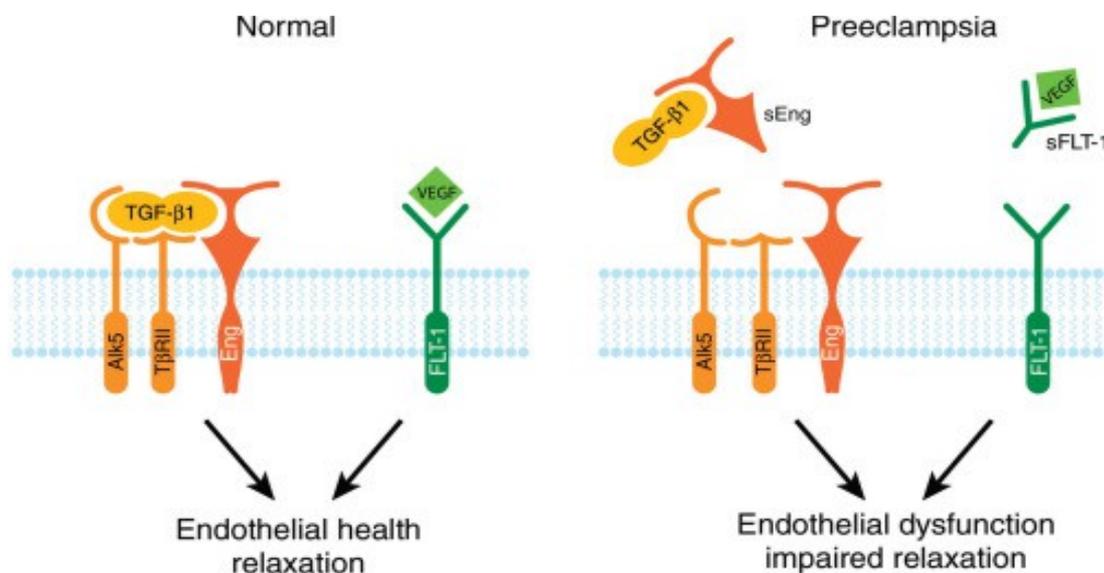


Figure 7 : Rôle des facteurs anti-angiogéniques dans la pré-éclampsie (25)
(22) (23) (24)

IV.3) Les Anticorps anti AT1

Les anticorps anti AT1 apparaissent à partir de la 20ème SA dans la circulation maternelle et disparaissent après la grossesse. Ils sont en capacité d'activer les récepteurs de l'angiotensine II, ce qui conduit à une vasoconstriction et une hausse de la tension artérielle. Ils activent également le facteur tissulaire, et inhibent la synthèse de plasmine via l'activation de PAI-1 (inhibiteur du plasminogène). Cette inhibition conduit donc à une diminution de plasmine, qui a pour rôle de dégrader la matrice extra cellulaire et d'activer diverses métalloprotéases responsables de l'invasion trophoblastique. Les anticorps anti AT1 participent donc à deux niveaux de la pathologie en provoquant :

- un défaut de placentation par manque de métalloprotéases
- une dysfonction endothéliale avec hypertension artérielle et vasoconstriction

qui sera développée plus bas (22) (24)

IV.4) La réaction inflammatoire

Les débris trophoblastiques issus de l'apoptose ou de la nécrose vont mener à une interaction avec les cellules immunitaires. Cette interaction va donner lieu à une majoration de l'état inflammatoire qui existe déjà de manière physiologique au cours de la grossesse. De ce fait, l'altération de la fonction endothéliale maternelle va mener aux signes cliniques apparents. Cette dysfonction se traduit à différents niveaux : un déséquilibre de la balance prostacycline / thromboxane A2, une stimulation du système rénine angiotensine, une augmentation de la sensibilité de l'endothélium aux hormones vasopressives, une hémostasie. (23)

IV.5) La dysfonction endothéliale

a) Déséquilibre de la balance prostacycline/ thromboxane A2

Le facteur VEGF ne participe pas uniquement à l'angiogenèse. Il permet aussi la production endothéliale de prostacycline et de NO qui sont toutes deux des molécules vasodilatatrices. Or, lors de l'HTA gravidique ce facteur angiogénique n'exerce pas ses fonctions biologiques, puisqu'il est lié au récepteur sFlt-1. Les artères vont donc se contracter afin de compenser l'hypoxie en augmentant la pression de perfusion. Elles deviennent alors sensibles aux substances vasoactives, telles que l'endothéline ou l'angiotensine II, et la balance prostacycline/ thromboxane A2 penchera en faveur du thromboxane A2, qui est une molécule pro-coagulante et vasoconstrictrice.

b) Stimulation du système rénine angiotensine

Les anticorps anti AT1 jouent ici un rôle important puisqu'ils activent le récepteur de l'angiotensine II. Cette activation aura deux conséquences endothéliales :

- d'une part, elle donnera lieu à une hypertension artérielle et une vasoconstriction des artères utérines.
- d'autre part, son action sur le PAI-1 active le facteur tissulaire extrinsèque initiateur de la coagulation. Une production de radicaux libres sera également observée.

c) L'hémostase

Cette hémostase est rendue possible suite à l'altération des cellules endothéliales. Elle est notamment expliquée par le thromboxane A2 qui prédomine face à la prostacycline, et l'activation du PAI-1 qui va initier la voie de coagulation extrinsèque. Le déclenchement du processus de coagulation est alors une conséquence de l'HTA gravidique, pouvant mener à des complications notoires. En effet, des dépôts de fibrine peuvent se retrouver dans de nombreux organes tels que le foie, le cerveau et le rein par exemple. (3) (23)

V) Les complications de l'HTA gravidique

V.1) Complications maternelles à court terme

a) La pré-éclampsie

La pré-éclampsie, ou toxémie gravidique, correspond à une HTA gestationnelle associée à une protéinurie caractéristique d'une atteinte rénale. Elle peut survenir à partir de la 20ème SA jusqu'à la 6ème semaine après le post-partum. Sans prise en charge adaptée cette maladie sera évolutive et pourra entraîner diverses complications viscérales maternelles. Il s'agit d'une complication de l'HTA gravidique mettant en jeu le pronostic maternel et fœtal.

La pré-éclampsie est d'ailleurs qualifiée de sévère en fonction de la présence d'un des deux critères suivants :

- une HTA sévère soit une PAS > ou égale à 160 mmHg ou une PAD > ou égale à 110 mmHg
- une atteinte au niveau des viscères maternelles

Les différents critères biologiques ou cliniques qualifiant l'atteinte des organes sont les suivants :

- une oligurie inférieure à 500 ml / 24 h, une protéinurie supérieure à 300 mg / 24 h, ou une créatinémie supérieure à 90 µmol / L, qui sont 3 marqueurs de l'atteinte rénale
- un œdème pulmonaire issu de la modification hémodynamique pathologique
- la présence de signes neurologiques reflétant une atteinte cérébrale pouvant

conduire à une éclampsie : troubles visuels, réflexes ostéo-tendineux (ROT) vifs, céphalées

- une atteinte hépatique caractérisée par une cytolyse hépatique avec ASAT et ALAT supérieures à deux fois la normale, un HELLP syndrome, un hématome rétro-placentaire, une douleur en barre épigastrique persistante.
- Une thrombopénie inférieure à 100 000 plaquettes / mm³ pouvant traduire une CIVD

Selon les dernières recommandations de la SFAR de 2020, les experts suggèrent qu'au-delà des valeurs seuils des paramètres biologiques cités ci-dessus, toutes aggravations de ces paramètres constituent un critère de diagnostic de pré-éclampsie sévère. (5) (3) (13) (26)

b) L'éclampsie

Définition

L'éclampsie est une complication neurologique de la pré-éclampsie sévère. Elle est caractérisée par la présence de convulsions associées à des troubles de la conscience, sans aucun rapport avec des pathologies neurologiques préexistantes.

La survenue de la crise se déroule en 4 phases :

- une phase d'invasion : contraction de la face et des membres supérieurs
- une phase tonique : contraction généralisée à l'ensemble du corps y compris les muscles respiratoires
- une phase clonique : convulsions
- une phase de coma : obnubilation avec reprise bruyante de la respiration

Elle peut survenir en anté-partum ou en post-partum, et de manière beaucoup plus rare au cours du travail.

Des prodromes peuvent apparaître et orienter vers la survenue de la complication tels que : des céphalées, des troubles visuels, des ROT vifs associés aux signes de la pré-éclampsie.(27)

Physiopathologie

L'éclampsie est due à un œdème vasogénique au niveau cérébral. En effet, l'hyperpression sanguine entraîne une vasodilatation, qui ne peut être compensée en raison d'un dépassement de l'autorégulation cérébrale. De plus, la barrière hémato-encéphalique est endommagée par l'hypertension au cours de ce processus. L'augmentation excessive du flux hydrostatique, associée à la perméabilité endothéliale augmentée, entraînent une fuite transcapillaire provoquant la naissance d'un œdème. Le pronostic materno-foetal est alors engagé, en raison de l'asphyxie et de l'apparition secondaire des lésions ischémiques voire hémorragiques irréversibles.

(10) (28)

c) Le HELLP syndrome

Définition, signes cliniques et biologiques

Le HELLP syndrome est un syndrome biologique associant une hémolyse, une cytolysé hépatique, et une thrombophilie, d'où son acronyme HELLP pour : hemolysis elevated liver enzymes and low platelets count. Cette atteinte hépatique peut être diagnostiquée à l'aide de différents marqueurs présents au niveau du bilan biologique :

- un taux d'ASAT supérieur à 70 UI/L, ce qui équivaut à 2 fois la limite supérieure de la normale. C'est un marqueur de la lyse des cellules hépatocytaires.
- un taux de LDH supérieur à 600 UI/L associé à une hausse de la bilirubinémie (> à 12 mg/L) qui caractérisent la lyse des hématies. De plus, la présence de schizocytes sur frottis sanguin est également caractéristique.
- un taux de plaquettes inférieur à 100 000/mm³ (soit 100G/L en unité internationale) signe une thrombophilie dont la gravité est définie en fonction du nadir : sévère pour un taux inférieur à 50G/L, modérée pour un taux de plaquettes compris entre 50 à 100 G/L.

Toutefois, le diagnostic peut parfois être plus complexe que prévu. En effet, il arrive que certaines formes soient «incomplètes» et n'associent donc pas les trois critères

biologiques ci-dessus (cytolyse hépatique isolée, ou thrombopénie isolée par ex). De plus, un HELLP syndrome incomplet présentant un taux de plaquettes entre 100 et 150 G/L peut être à l'origine de complications, aussi bien maternelles que fœtales (éclampsie, ischémie, RCIU, HRP...) même si la thrombopénie est qualifiée de mineure. D'où la controverse sur la valeur biologique caractéristique du syndrome : les limites de 100 et 150G/L étant proposées. À ce jour, c'est la limite de 100 G/L établie par Sibai qui est retenue afin d'harmoniser les valeurs de diagnostic.(29)

Les signes cliniques associés à la pathologie peuvent orienter dans le diagnostic mais ne sont pas spécifiques. On retrouve notamment des signes digestifs avec des nausées, vomissements, affiliés à une douleur en barre épigastrique qui est très caractéristique de la physiopathologie de la maladie. On retrouve également les signes de la pré-éclampsie avec une HTA, une protéinurie et des œdèmes.

(13) (10)

Physiologie du HELLP syndrome

Comme il a pu être développé dans la partie physiopathologie, l'origine de la dysfonction endothéliale est issue d'une réaction inflammatoire systématisée en réponse à l'hypoxie placentaire. L'endothélium se trouve ainsi altéré, exposant le facteur tissulaire en contact avec le sang. Cette interaction active le processus de coagulation et la formation d'un thrombus fibrino-plaquettaire. On parle de microangiopathie disséminée. Dans le HELLP syndrome, les thrombus se localisent au niveau des vaisseaux sinusoides présents dans la région périportale. Le sang n'arrive donc plus à irriguer correctement le foie, ce qui entraîne une ischémie hépatocytaire à l'origine de foyers nécrotiques caractérisés par la cytolyse hépatique. De plus, cette microangiopathie peut donner suite à des lésions hémorragiques en raison de la fragilité des vaisseaux en amont du thrombus causé par l'hyperpression sanguine. Des complications rares telles que l'hématome sous capsulaire ou une rupture hépatique peuvent alors avoir lieu. Concernant l'hémolyse, la présence de schizocytes est due à une interaction mécanique entre le thrombus fibrino-plaquettaire et les hématies. Pour finir, la consommation excessive de plaquettes au contact des lésions endothéliales explique la thrombopénie induite par le syndrome.

(30) (13) (10)

d) Hématome rétroplacentaire

Définition

L'hématome rétroplacentaire correspond à un décollement prématuré du placenta normalement inséré. Plus la surface de décollement est importante plus les complications materno-fœtales augmentent, on parle de relation de proportionnalité.

Au niveau clinique la patiente ressent une douleur abdominale vive et permanente, l'utérus se contracte on parle notamment de « ventre de bois », associé à une pression artérielle élevée et à des métrorragies noirâtres peu abondantes.

Physiopathologie

Suite à la fragilité capillaire engendrée par la physiopathologie pré-éclamptique, la pression exercée par le sang dans les vaisseaux de la caduque peut mener à l'élaboration d'un hématome entre le placenta et l'utérus. C'est cet hématome qui est à l'origine du décollement placentaire et des différentes complications maternelles et fœtales. Sa présence réduit les échanges fœto-maternels. Un RCIU, une asphyxie ou une mort fœtale peuvent en être les conséquences. Du côté maternel, la libération de thromboplastine (communément appelé facteur tissulaire) suite à la lésion vasculaire entraîne une activation de la cascade de coagulation extrinsèque, avec agrégation plaquettaire, responsables de la formation de caillot fibrino-plaquettaire. Il y a donc un risque pour la mère de complications telles que, la CIVD, l'hémorragie, ou le choc . Il s'agit donc d'une urgence obstétricale. (31) (10)

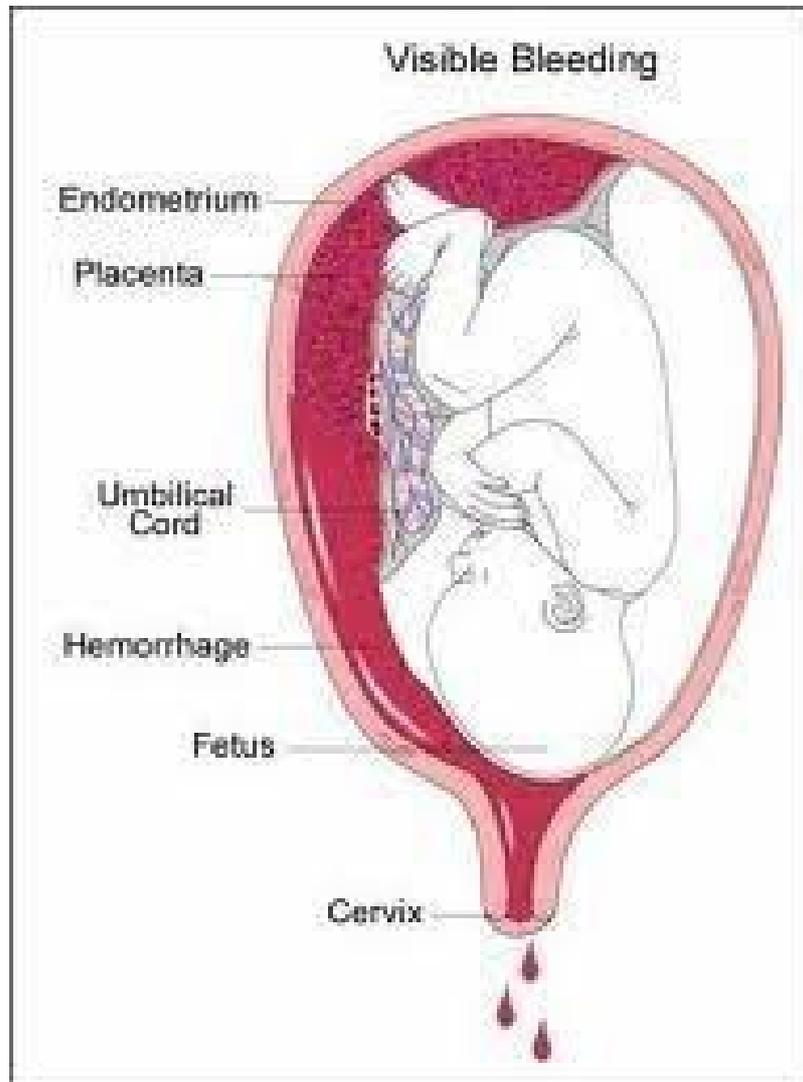


Figure 8 : Schéma d'un hématome rétroplacentaire (32)

e) Coagulation intravasculaire disséminée

La CIVD est un trouble de l'hémostase. Son origine est ici liée à l'activation excessive de la cascade de coagulation extrinsèque en présence du facteur tissulaire libéré dans la circulation maternelle. En effet, la nécrose cellulaire, les lésions endothéliales provoquées par l'HTA gravidique et ses complications (HRP/ pré- éclampsie/ HELLP syndrome) sont responsables de la libération de ce facteur. Le taux de thrombine se trouve alors anormalement élevé dans la circulation sanguine et active, non seulement les plaquettes, mais également les autres facteurs de coagulation.

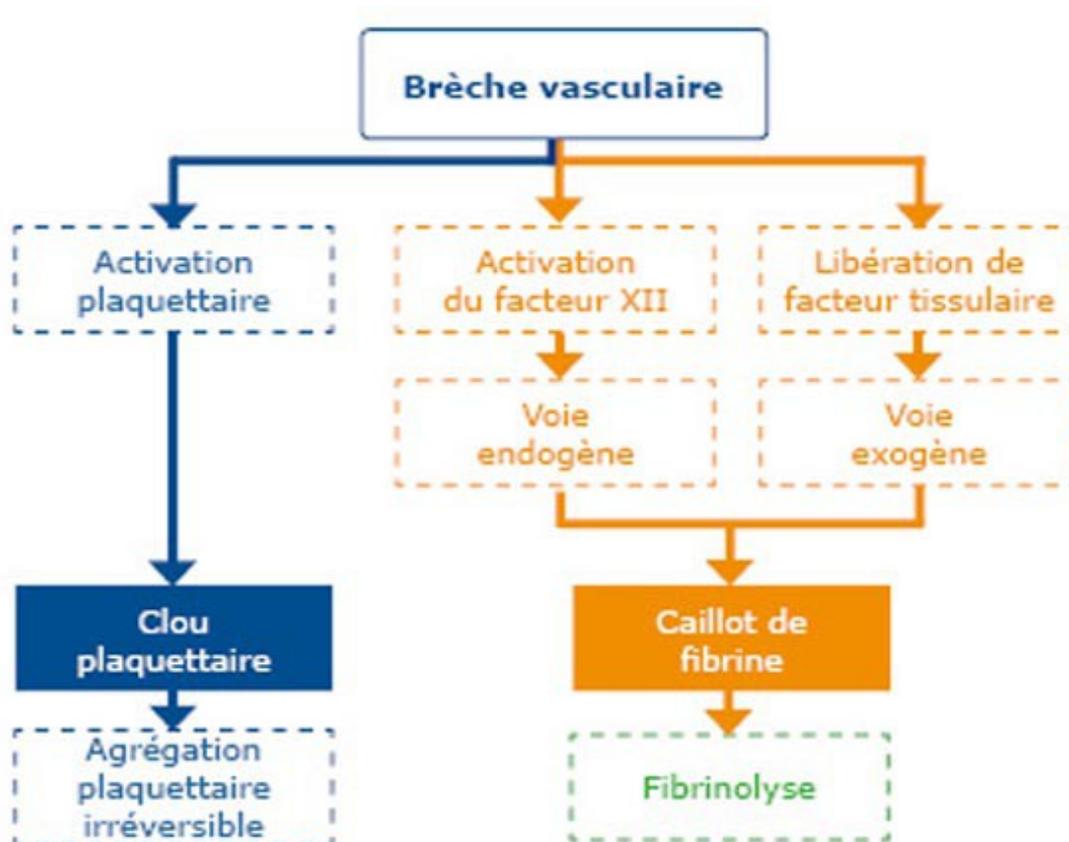


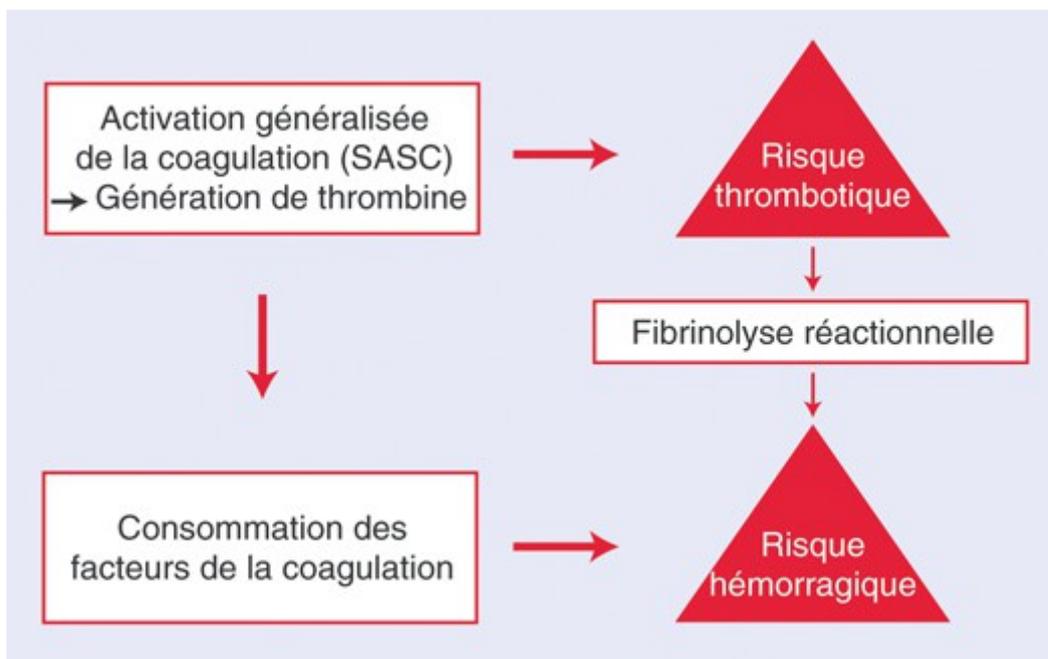
Figure 9 : Schéma général représentant les processus physiologiques de l'hémostase

(33)

Le système inhibiteur de la coagulation étant dépassé, l'organisme tend vers un risque de thrombose important pouvant mener à des défaillances viscérales. On parle de CIVD chronique. Toutefois, dans le cadre d'une évolution rapide du processus, la consommation élevée de facteurs de coagulation et de plaquettes associée à une fibrinolyse excessive entraîne un risque hémorragique pour la mère. On parle cette fois-ci de CIVD aiguë.

Au niveau clinique, on retrouve une thrombose ou une hémorragie. C'est surtout le bilan biologique qui nous oriente avec : une hausse des D-dimères, un TCA et un TQ allongé, ainsi qu'une baisse du fibrinogène associé à une thrombopénie.

(34) (35) (13)



SASC: *syndrome d'activation systémique de la coagulation*

Figure 10 : Représentation des mécanismes physiopathologiques de la CIVD (34)

f) Complications rénales

Au cours de la pré-éclampsie, le débit sanguin rénal et le débit de filtration glomérulaire sont diminués par la vasoconstriction générale. Cela se traduit au niveau biologique par une hausse de la créatinémie, de l'uricémie et de l'urémie. Une oligurie peut également être associée. Le rein n'exerce plus de manière efficiente sa fonction d'épuration sanguine.

De plus, des atteintes histologiques peuvent être observées, telles que l'endothéliose glomérulaire. En effet, l'hypertension régnant dans les artères peut être à l'origine de lésions endothéliales. Ces lésions sont traduites par l'apparition de protéines dans les urines à un taux supérieur à 300 mg / 24 h. La diminution de la pression oncotique engendrée par la fuite capillaire, peut alors entraîner la formation d'œdèmes. Dans de rares cas, l'atteinte rénale peut évoluer vers une insuffisance rénale aiguë associée dans 50% des cas à un œdème pulmonaire.(36) (10)

V.2) *Les complications fœtales*

L'ischémie placentaire provoquée par l'HTA gravidique entraîne une souffrance fœtale aiguë ou chronique. Le défaut de perfusion utéro-placentaire entraîne une hypoxie tissulaire fœtale. Le fœtus a par conséquent plus de mal à se développer au

sein du ventre de sa mère. Cela peut se traduire par un RCIU, voir une mort fœtale in utero. On parle dans ce cas de souffrance fœtale.

De plus, les complications fœtales ou maternelles peuvent engager les pronostics vitaux et nécessiter une intervention obstétricale, dans le but de mettre fin à la pathologie par un arrêt de la grossesse. La prématurité est une des principales causes de mort fœtale avec le retard de croissance intra-utérin. Plus l'âge gestationnel au moment de l'extraction est bas, plus le risque de mortalité fœtale s'accroît. Plus la pathologie sera contrôlée, plus l'extraction pourra être repoussée, et meilleur sera le pronostic fœtal. (10)

VI) Diagnostic

VI.1) Prise de la tension artérielle

Le diagnostic de l'HTA gravidique repose sur la mesure tensionnelle face à des signes évocateurs (céphalées, bourdonnement d'oreille, prise de poids, tâches lumineuses, œdèmes, nausées, vomissements...), ou au cours des consultations de suivi prénatal. Pour la prise de mesure, la patiente devra se trouver dans un environnement calme, en position assise ou en décubitus latéral gauche, suite à un repos d'au moins 5 min. Toutes les valeurs doivent être prises sur le bras où les chiffres tensionnels sont les plus forts. Si la tension est supérieure à 140/ 90 mmHg, une seconde mesure devra être effectuée au cours de la même consultation afin de confirmer le diagnostic.

Dans le cas où les mesures confirmeraient une hypertension sévère : PAS ≥ 160 mmHg et PAD ≥ 110 mmHg, une prise en charge thérapeutique immédiate est recommandée.

En revanche, lorsque les mesures dépistent une HTA légère à modérée : PAS de 140 à 159 mmHg et PAD de 90 à 109 mmHg, une confirmation en dehors du cabinet médical doit être menée afin d'éliminer l'effet «blouse blanche».(37) (3)

VI.2) Confirmation du diagnostic par l'automesure

L'automesure au domicile est rendue possible grâce à deux dispositifs : le brassard électronique huméral et la MAPA (mesure ambulatoire de la pression artérielle).

Dans le cadre de l'utilisation du tensiomètre électronique, la patiente devra suivre la

règle des 3 soit :

- effectuer 3 mesures le matin avant le petit déjeuner
- 3 mesures le soir avant le coucher
- sur 3 jours de suite

Et cela dans les mêmes conditions que citées précédemment au cabinet médical.

Si la moyenne de ses 18 valeurs est supérieure à 135/85 mmHg, alors le diagnostic d'HTA gravidique est posé. Le pharmacien reste un acteur de proximité essentiel, il peut enseigner à la patiente l'utilisation de ce dispositif de surveillance, ainsi que lui transmettre un carnet de suivi où il sera plus simple pour elle de reporter ses valeurs tensionnelles.

RELEVÉ D'AUTOMESURE
 les chiffres de la tension sont à inscrire sur le relevé papier ou sur l'application suiviHTA disponible gratuitement sur suivihta.net

Réaliser le relevé d'automesure :

- Assis, au repos, ne pas fumer, ne pas parler
- 1 session comporte **3 mesures de suite** séparées de **1 minute**
- 2 sessions par jour : le **matin** et le **soir**
- 3 jours consécutifs

Inscrire les chiffres

pour chaque mesure comme sur l'écran sans point ni virgule sans déborder de la case

	SYS	DIA
130		85

	SYS	DIA
130		85

	SYS	DIA
130		85

	SYS	DIA
130		85

Moyenne du relevé	
SYS	DIA
135	85
Tension satisfaisante si inférieure à	
130	80

Nom: _____ Prénom: _____

Aucun médicament:

Médicament antihypertenseur suivi : _____

En savoir plus: suivihta.net frhta.org CFLHTA 2020

Figure 11 : Exemple de fiche de relevé d'automesure éditée par la FRHTA (fondation de recherche sur l'hypertension artérielle) (38)

Dans le cadre du dispositif MAPA, la patiente devra porter l'appareil sur elle en continu pendant 24 h. Il permet de mesurer la tension au cours d'une journée « type », avec présence d'activités habituelles. La patiente devra alors renseigner dans un journal d'activité ses heures de lever et de coucher, ainsi que tout signe d'HTA ressenti si tel est le cas, afin de permettre au praticien d'interpréter les mesures relevées.(37) (3) (5)

VI.3) Protéinurie

Tous les mois a lieu un dépistage de protéinurie à titre préventif au cours des consultations prénatales. Si le résultat sur bandelette urinaire s'avère positif, une confirmation au laboratoire sur recueil matinal ou sur un recueil urinaire des 24h est nécessaire. Un taux supérieur à 300 mg / 24 h après 20 semaines d'aménorrhée associé à de l'hypertension est caractéristique de la pré-éclampsie. Il s'agit donc d'un marqueur de complication. Il est recherché tous les mois afin de dépister toute évolution de l'HTA gravidique et traiter au plus vite la patiente.(3)

VI.4) Uricémie

L'uricémie, par définition, correspond au taux d'acide urique contenu dans le sang. Au cours d'une grossesse normale l'expansion volémique physiologique est responsable d'une augmentation du débit sanguin rénal, et donc par conséquent du débit de filtration glomérulaire. Cette hyperfiltration permet d'augmenter la capacité de clairance rénale avec notamment une baisse de la créatinémie en dessous de 50 μ mol/L. De plus, l'uricémie diminue fortement non seulement en raison de sa dilution au cours de l'expansion volémique, mais aussi en raison de la baisse de réabsorption au niveau tubulaire. Toute augmentation de l'uricémie au cours de la grossesse est signe de souffrance foétale. En effet, au cours de la pré-éclampsie l'ischémie foeto-placentaire est responsable d'une baisse de la perfusion rénale. De plus, un placenta ischémié produit de grandes quantités d'acide urique.

Selon certaines études, l'augmentation de l'uricémie au cours de la pathologie survient de manière plus précoce que l'hypertension artérielle et la protéinurie. L'acide urique aurait donc tout intérêt à être dosé à des fins diagnostiques par le clinicien. Une étude récente a mis en évidence qu'un taux d'acide urique >349 μ mol/L constitue une mesure prédictive du diagnostic de pré-éclampsie. De plus, un lien a été établi à plusieurs reprises entre un taux élevé d'acide urique et la sévérité de la pré-éclampsie. Cependant, ces résultats sont contestés par plusieurs études mettant en relation l'hyperuricémie avec un mauvais pronostic foetal et non maternel. Plus qu'une valeur absolue, c'est son augmentation brutale qui est un marqueur pronostic négatif. Des études supplémentaires doivent être menées afin de déterminer des valeurs seuils prédictives fiables, permettant ainsi d'anticiper toutes complications. L'uricémie pourrait s'avérer être un paramètre biologique

important dans la prise en charge, afin de déterminer le moment opportun pour provoquer l'accouchement.

(39) (40) (41) (36)

VI.5) Dosage du PIGF et du sFLT-1

a) Intérêt prévisionnel à court terme et intérêt pronostic

De nouvelles perspectives de dépistage précoce ont vu le jour, notamment avec l'étude PROGNOSIS. L'avancée dans la connaissance de la physiopathologie a permis de comprendre que certains biomarqueurs présents dans la circulation maternelle, pouvaient être utilisés à des fins diagnostiques.

En effet, comme il a pu être démontré précédemment, le déséquilibre entre les facteurs pro-angiogéniques (PIGF) en faveur des facteurs anti-angiogéniques (sFlt-1) est en partie responsable du défaut d'invasion trophoblastique.

De plus, l'étude cas / témoin de Levine et al, a permis de mettre en évidence une modification de ces paramètres biologiques dans les 5 semaines précédant l'apparition des premiers signes cliniques de la pré-éclampsie. Il a été démontré que les femmes atteintes de pré-éclampsie ont une hausse significative du taux de sFlt-1, associée en parallèle à une baisse du PIGF. Ces modifications sont d'autant plus marquées que la pathologie est sévère et précoce.

Ces résultats ont ainsi suscité l'intérêt de la réalisation de ces dosages chez les patientes à risque, afin de dépister de manière précoce toute évolution dans le but d'améliorer la prise en charge (retour à domicile ou hospitalisation).

Des dosages du PIGF et du sFlt-1 seuls ont alors été entrepris, cependant sans grande performance diagnostique. Seul le ratio sFlt-1 / PIGF détient une bonne performance prédictive du fait de sa sensibilité et de sa spécificité plus importante. L'étude PROGNOSIS a ainsi étudié chez des femmes à haut risque, la détermination du seuil sFLT-1/ PIGF permettant d'établir une prévision du risque de pré-éclampsie (PE) et de ses complications dans les 4 semaines à venir, ainsi que leur absence dans la semaine succédant le dosage.

Un ratio inférieur ou égal à 38 a montré une valeur prédictive négative de 99,3%. Ce résultat prometteur laisse espérer une utilisation future de cette nouvelle technique.

Une fois le diagnostic de pré-éclampsie posé ces biomarqueurs pourraient avoir un intérêt pronostique. Au cours d'une seconde étude, il a pu être mis en évidence que les patientes ayant contracté des formes sévères ont un ratio significativement plus élevé à l'admission en milieu hospitalier. Un dosage effectué les 3 premiers jours, puis une fois par semaine, a démontré une augmentation plus importante et plus rapide au cours d'événements sévères. La vitesse de variation serait donc prédictive de l'évolution pathologique, ainsi que du pronostic foeto-maternel. Cependant, à ce jour, aucune étude n'a mis en évidence l'intervalle de temps optimal pour effectuer la répétition du dosage en fonction du rapport sFlt-1 / PIGF et de l'âge gestationnel.

En conclusion, le dosage de ce ratio serait un atout majeur au sein d'une population à risque de développer une pré-éclampsie à court terme. Il permettrait ainsi d'améliorer la prise en charge des patientes, et d'influencer les décisions obstétricales face au pronostic établi. Toutefois, aucune étude randomisée n'a comparé la réalisation de cette nouvelle technique dans la prise en charge des patientes à risque de pré-éclampsie face à un cas témoin. Il reste donc encore à déterminer l'impact que pourrait avoir la connaissance par le clinicien du rapport sFLT-1 / PIGF dans la prise en charge.

b) Présentation du test de Roche Diagnostics

À ce jour un test est commercialisé en France, il s'agit du test Elecsys[®] de Roche Diagnostics. Il a d'ailleurs fait l'objet de l'étude PROGNOSIS. Le principe du test se base sur un dosage immunologique dit « en sandwich » sur un échantillon de sérum maternel grâce à des anticorps dirigés contre différents épitopes spécifiques du sFlt-1 et du PIGF.

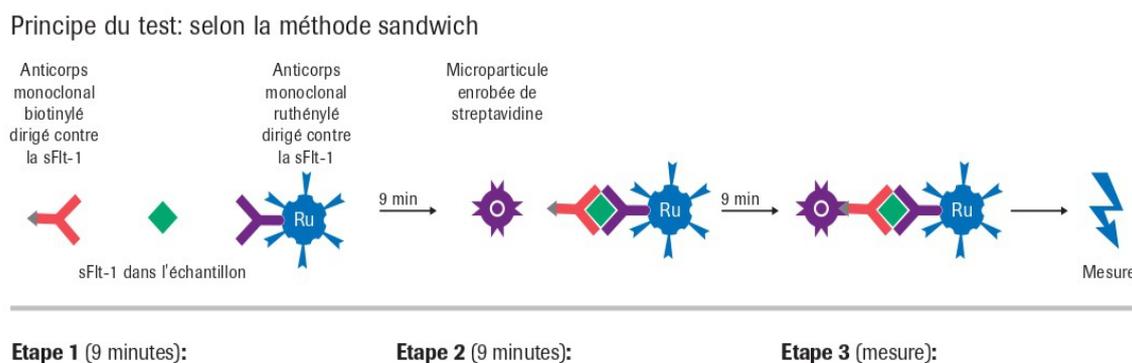


Figure 12 : Schéma représentant la méthode « sandwich » employée par le test Elecsys de Roche[®] (42)

Un premier anticorps sera biotinylé permettant ainsi la fixation des microparticules paramagnétiques recouvertes de streptavidine au complexe immun. En effet, la biotine a une forte affinité pour la streptavidine, cela permettra ainsi d'isoler les biomarqueurs d'intérêt de l'échantillon qui seront fixés sur l'électrode suite à l'application d'un champ magnétique. Tandis qu'un second anticorps sera porteur d'un marqueur électrochimiluminescent organométallique, qui n'est autre que le ruthénium. L'antigène est ainsi pris en «sandwich» dans un milieu contenant un agent réducteur : la tripropylamine (TPA). Suite à l'application d'une tension électrique, un transfert d'électrons s'effectuera du TPA vers le ruthénium qui émettra alors une lumière afin de revenir à son état basal. L'intensité de la lumière émise est proportionnelle à la concentration du produit recherché.

(43) (42) (44) (45)

Partie II : La prise en charge thérapeutique

VII) La prise en charge de l'HTA gestationnelle

VII.1) Objectifs de la prise en charge

L'ensemble des mesures thérapeutiques, médicamenteuses ou non, mises en place face à une HTA gestationnelle ne permettent pas de traiter la cause de la maladie mais uniquement sa conséquence, soit l'hypertension artérielle. Le seul traitement curatif à ce jour est l'interruption de la grossesse.

La prise en charge chez la femme enceinte a plusieurs objectifs :

- identifier le type d'hypertension artérielle par la réalisation des bilans initiaux
- rechercher les signes de gravité ou les facteurs de risque faisant craindre une évolution défavorable de la pathologie
- établir une surveillance rapprochée adaptée, afin de dépister le plus rapidement possible les complications foeto-maternelles. Cela permet d'améliorer les pronostics vitaux, par le biais d'une prise en charge thérapeutique et obstétricale optimale.
- prévenir les complications cardiovasculaires maternelles par un contrôle progressif de la tension artérielle, assurant dans un même temps une perfusion utéro-placentaire adéquate
- retarder au maximum la prématurité lorsque le rapport bénéfices / risques le permet, afin d'améliorer les chances de survie postnatales.

Ces principes sont les mêmes quel que soit le type d'hypertension artérielle traitée (légère à modéré, sévère, PE modérée/ sévère...). Ils constituent le « fil directeur » de la prise en charge des femmes atteintes d'hypertension artérielle gravidique.

VII.2) Explorations initiales à réaliser

a) Objectif

Suite au diagnostic de l'HTA gestationnelle, plusieurs examens devront être entrepris. Le but de cette démarche est de classer l'hypertension artérielle chez la femme enceinte, afin d'établir un parcours de soin personnalisé avec une prise en

charge thérapeutique et une surveillance adaptée à son état, ainsi qu'à celui de son enfant. Ces examens passent par la réalisation d'un bilan maternel et fœtal avec une recherche des signes de gravité. Au décours de cet entretien, le praticien pourra alors distinguer :

- la forme légère à modérée (hypertension artérielle gravidique isolée non compliquée, PE modérée contrôlée) dont la prise en charge peut s'effectuer de manière ambulatoire jusqu'au 9^{ème} mois sous surveillance rapprochée.
- De la forme sévère imposant l'hospitalisation en urgence et l'extraction fœtale en l'absence d'évolution favorable. Une surveillance étroite sera entreprise jusqu'à la délivrance.

b) Recherche des signes de gravité

La présence d'un de ces signes cliniques au cours de la grossesse oriente la prise en charge vers une forme sévère. Il est alors nécessaire dans cette circonstance de réaliser des examens biologiques complémentaires en milieu hospitalier, dans le but d'identifier d'éventuelles atteintes viscérales pouvant compliquer la prise en charge. Les signes recherchés par le clinicien sont les suivants :

- céphalées violentes et persistantes, phosphènes et acouphènes, qui sont les signes fonctionnels de l'hypertension artérielle
- prise de poids récente et brutale apparaissant en 24 à 48 h liée à un syndrome œdémateux
- apparition d'œdèmes au niveau du visage et des membres
- protéinurie massive
- oligurie
- barre épigastrique
- ROT vifs, diffusés et polycinétiques
- PAS \geq à 160mmHg PAD \geq à 110 mmHg
- antécédents personnels de complications obstétricales et maternelles liées à des formes sévères de l'hypertension artérielle dans les grossesses ultérieures

- diminution des mouvements actifs fœtaux, ainsi qu'une hauteur utérine inférieure à la normale pour l'âge gestationnel témoignant d'un RCIU

(46) (27)

c) Bilan maternel

La réalisation d'une protéinurie est indispensable suite à la découverte d'une HTA gravidique. Elle a pour but de dépister la pré-éclampsie, qui est une évolution possible de la pathologie. Si le résultat s'avère négatif, la patiente sera traitée dans le parcours de soins d'une HTA isolée non compliquée. En revanche si le résultat est positif, un dosage sur un échantillon de 24 h est nécessaire afin de confirmer le diagnostic de pré-éclampsie.

Toutes suspicions cliniques, ou diagnostic évoquant une toxémie gravidique doivent donner lieu à une hospitalisation en urgence, dans le but de pratiquer des examens paracliniques complémentaires. Ces explorations sont nécessaires dans la différenciation de la pré-éclampsie modérée à sévère. Ils permettront d'orienter le praticien dans sa prise en charge.

d) Bilan fœtal

Le contrôle fœtal est indispensable quel que soit le parcours de soins de la patiente. Il permet de rechercher non seulement les signes de souffrance fœtale, mais aussi de contrôler le développement intra-utérin. Il comprend :

- une échographie obstétricale, permettant l'évaluation du volume du liquide amniotique et d'effectuer une biométrie fœtale avec estimation du poids. On peut ainsi évaluer la croissance du fœtus, grâce au report des valeurs biométriques sur les courbes de référence suite à une prise de mesure à intervalles réguliers.
- couplé à un Doppler ombilical et cérébral, cet examen permettra d'évaluer les échanges foeto-maternels. On aura ainsi une idée de la perfusion utéro-placentaire.

Dans le cas d'un RCIU sévère, on pourra apercevoir une diastole ombilicale faible ou nulle et une diastole cérébrale élevée, des mesures biométriques inférieures au 3ème percentile et / ou une stagnation de la croissance.

- L'enregistrement cardiographique n'a pas d'intérêt dans la prise en charge

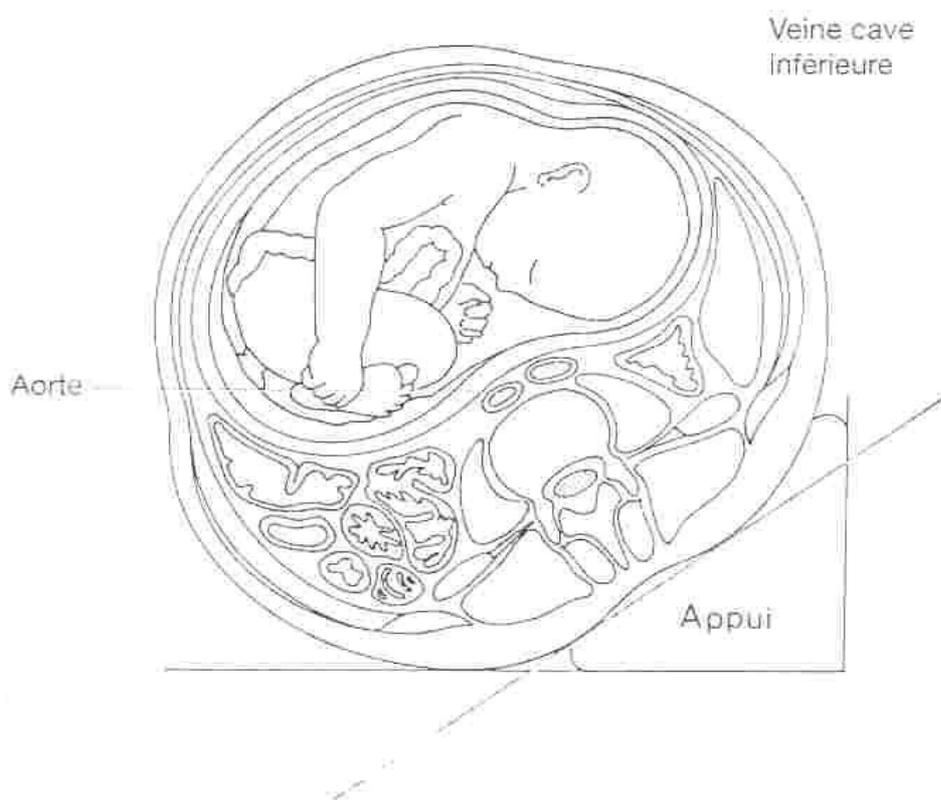
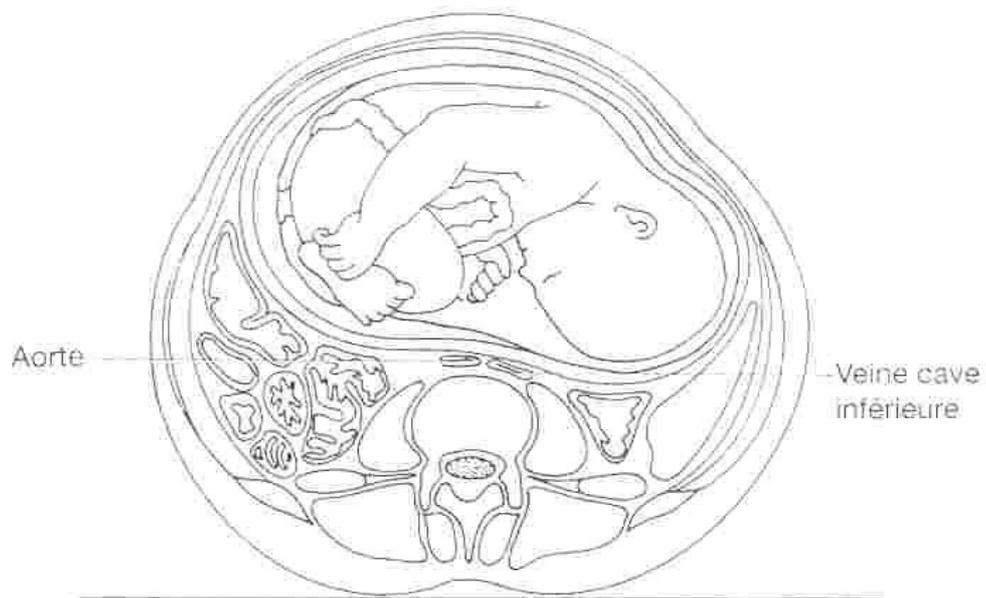
des HTA légères à modérées. Il est cependant indispensable dans le cadre d'une pré-éclampsie, ou d'une d'HTA sévère, puisqu'une altération sévère du rythme cardiaque témoigne d'une probable acidose fœtale et donc d'une urgence obstétricale.

(27) (13) (46) (47)

VII.3) Prise en charge non médicamenteuse

Le traitement d'une hypertension artérielle gravidique isolée, et donc non compliquée, ne nécessite pas l'instauration d'un traitement antihypertenseur en urgence. Les règles hygiéno-diététiques peuvent suffire, et restent la mesure à prescrire en première intention. Si ces dernières ne sont pas suffisamment efficaces, un traitement antihypertenseur pourra être prescrit en complément. Parmi ces règles de vie nous pouvons citer :

- le repos au lit en décubitus latéral gauche. En effet, cette position permet d'éviter la compression de la veine cave inférieure par l'utérus, ce qui est responsable d'une diminution du retour veineux, et de ce fait du volume d'éjection systolique. La perfusion utéro-placentaire est par conséquent amoindrie. Ce phénomène, parfois associé à une compression aortique, majore la décompensation hémodynamique maternelle. La position latérale gauche permet de libérer ces vaisseaux et donc d'assurer une bonne perfusion fœtale.



Compression de la VCI et sa prévention par le décubitus latéral gauche.

Figure 13 : Prévention du syndrome cave par la le décubitus latéral gauche chez la femme enceinte. (48)

- une limitation des activités quotidiennes, le repos alité strict n'étant pas préconisé dans l'évolution favorable de la maladie
- une limitation des stations debout prolongées
- une alimentation équilibrée et normosodée. Le régime désodé est formellement contre-indiqué, bien que diminuant la rétention hydrosodée, ce dernier serait responsable d'une aggravation de l'hypovolémie et donc de la mauvaise perfusion fœtale. En ce qui concerne les femmes en surpoids, aucun régime amaigrissant ne doit être initié sous risque d'induire des carences, une hypotrophie fœtale et un petit poids de naissance. La prise de poids doit être contrôlée par une alimentation variée, saine et équilibrée.
- Un apport hydrique régulier et modéré (1,5L / jour)
- L'arrêt du tabac pour les femmes concernées. En effet, il est non seulement responsable d'un retard de croissance intra-utérin, mais aussi un facteur de risque de maladies cardiovasculaires par son action vasoconstrictrice. Une thérapie cognitivo-comportementale ou des traitements de substitution nicotinique pourront alors être proposés à la femme enceinte.
- Zéro alcool. Il s'agit d'un puissant agent hypertenseur, responsable non seulement d'une élévation de la tension artérielle, mais pouvant aussi être à l'origine d'un syndrome d'alcoolisation fœtale.
- La gestion du stress avec notamment la pratique d'exercices de relaxation, de respiration, ou de la sophrologie. Le stress n'est pas responsable de l'hypertension artérielle gravidique, cependant il a un impact physiologique sur le système cardiovasculaire, et augmente de manière transitoire les chiffres tensionnels. Nous pouvons par exemple citer l'effet « blouse blanche », qui constitue une parfaite illustration de ce phénomène physiologique. La contrariété et le stress générés par l'environnement médical activent le système nerveux sympathique, qui libérera alors des catécholamines (adrénaline et noradrénaline) responsables de la tachycardie, de la bronchodilatation, et de l'augmentation de la tension artérielle. Le système nerveux prépare en quelque sorte l'organisme à l'action « de fuite ou de combat » face aux agressions de l'environnement. Limiter les éléments anxigènes au cours de la grossesse, et apprendre à maîtriser ces situations, permettrait ainsi d'améliorer la maîtrise de la tension artérielle.

(49) (50) (12) (51)

VII.4) Les recommandations d'une prise en charge médicamenteuse par la SFHTA

Selon le consensus d'expert de la SFHTA, toute patiente souffrant d'hypertension artérielle gravidique sévère (PAS ≥ 160 mmHg et PAD ≥ 110 mmHg) doit initier un traitement anti-hypertenseur dans les plus brefs délais.

En ce qui concerne les patientes ayant une HTA légère à modérée, l'initiation du traitement sera décidée au cas par cas. Sa mise en place pourra être suggérée par le praticien chez les patientes présentant un haut risque cardiovasculaire en prévention primaire ou secondaire. Il en est de même pour les patientes présentant une maladie rénale chronique ou un diabète pré-gestationnel.

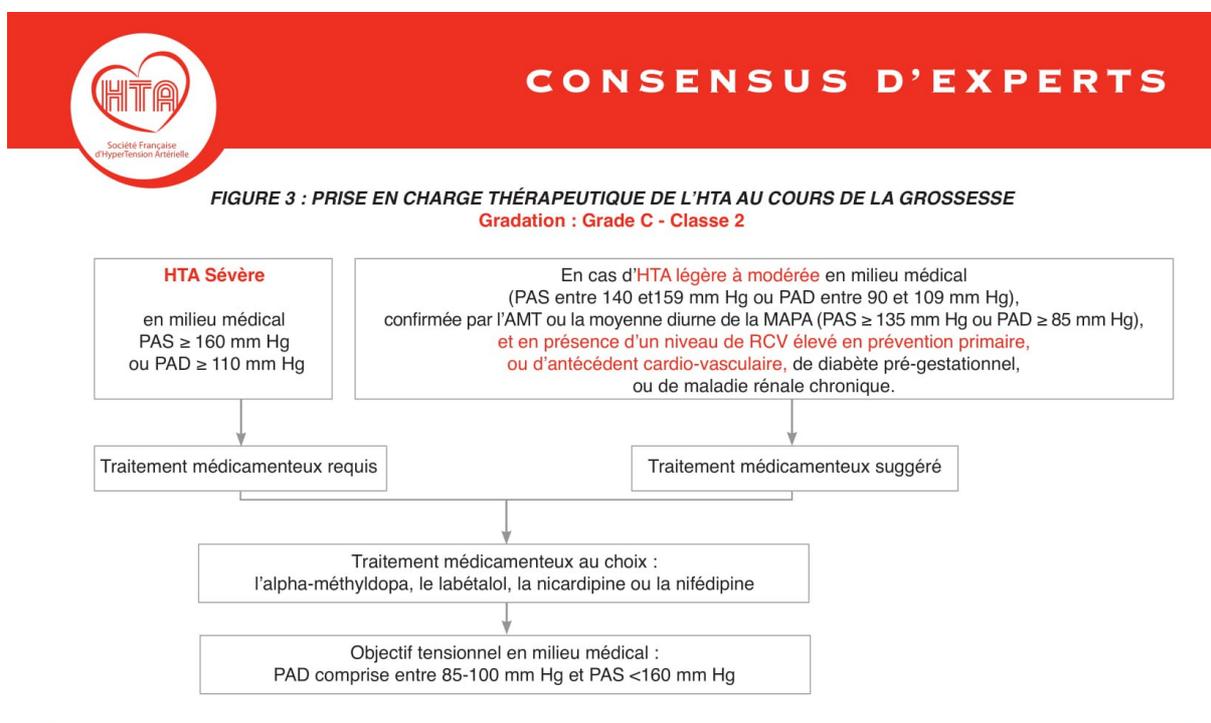


Figure 14 : Organigramme de la prise en charge thérapeutique de l'HTA gravidique d'après le consensus d'expert de la SFHTA et du CNGOF (3)

Le traitement antihypertenseur comme son nom l'indique a pour but de faire diminuer la pression artérielle. Il ne s'agit pas d'un traitement curatif mais d'un traitement symptomatique. En effet, c'est l'hypertension artérielle issue de la dysfonction endothéliale qui est traitée ici. L'intérêt de cette démarche est d'éviter les complications cardiovasculaires chez la mère. Ainsi, il est important que le traitement utilisé puisse à la fois prévenir le risque de complications maternelles liées à une

hypertension artérielle sévère, tout en préservant le développement fœtal. Pour cela, la prise du traitement ne devra pas :

- entraîner d'effet tératogène
- ou avoir un contrôle trop strict au niveau de la pression artérielle. Une chute trop brutale de la tension artérielle pouvant nuire à la bonne perfusion utéro-placentaire.

C'est pourquoi l'objectif principal n'est pas de normaliser la tension artérielle, mais d'obtenir une PAD entre 85 et 100 mmHg, et une PAS inférieure à 160 mmHg. Pour cela, différentes molécules avec des mécanismes pharmacodynamiques divers peuvent être utilisées au cours de la grossesse, telles que le labétalol, la nicardipine, la nifédipine ou l'alpha-méthylidopa. Il s'agit des traitements prescrits en première intention. Le choix de la thérapeutique s'effectuera de manière pluridisciplinaire en fonction :

- du terrain maternel avec ses éventuelles contre-indications
- de la connaissance des effets indésirables des traitements
- du recul dont nous disposons sur leur utilisation au cours de la grossesse
- ainsi que du projet d'allaitement envisagé

Une patiente peut ainsi être encadrée en milieu ambulatoire et cela tant que l'HTA gestationnelle est contrôlée. Dès lors qu'une protéinurie se positive ou que la patiente présente des signes d'alerte, une hospitalisation en urgence s'impose.

(5) (3)

FIGURE 2 : PRISE EN CHARGE D'UNE HTA DIAGNOSTIQUÉE EN COURS DE GROSSESSE

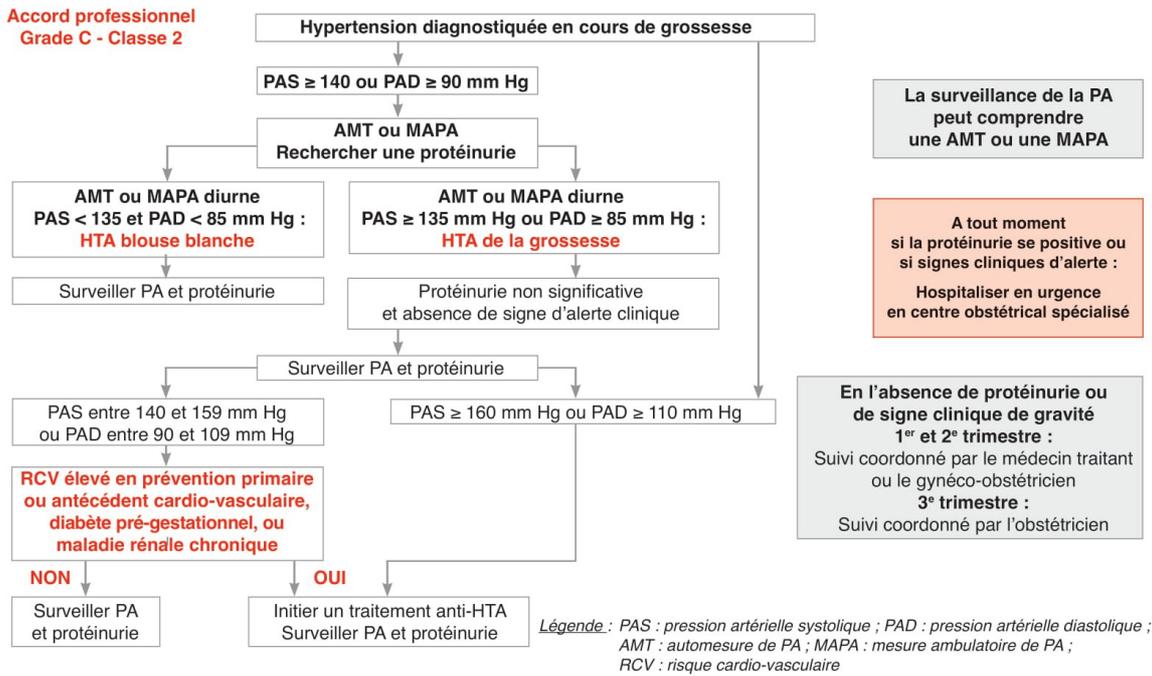


Figure 15 : Organigramme synthétique résumant la prise en charge de l'HTA gravidique suite à son diagnostic (3)

a) Le labétalol (TRANDATE®)

Généralités sur le signalisation cellulaire des récepteurs bêta Adrénergiques :

La famille des bêta-bloquants regroupe des molécules assez hétérogènes mais ayant le même intérêt : antagoniser les récepteurs bêta adrénergiques. Afin de comprendre l'intérêt de cet antagonisme d'un point de vue thérapeutique, il est important de comprendre la signalisation cellulaire engendrée par leur activation.

D'un point de vue structural, ces récepteurs sont des structures moléculaires polypeptidiques couplées à une protéine G, et ayant la particularité d'avoir 7 passages transmembranaires. Suite à la fixation extracellulaire de leurs ligands agonistes endogènes (les catécholamines), les récepteurs bêta activés changent de conformation, permettant ainsi à l'extrémité COOH et la troisième boucle intracellulaire (reliant les segments transmembranaires 5 et 6) de rentrer en contact avec la protéine Gs. Cette interaction a pour but d'activer la protéine hétérodimérique (la protéine G) qui assurera le transfert et l'amplification du signal reçu par le récepteur.

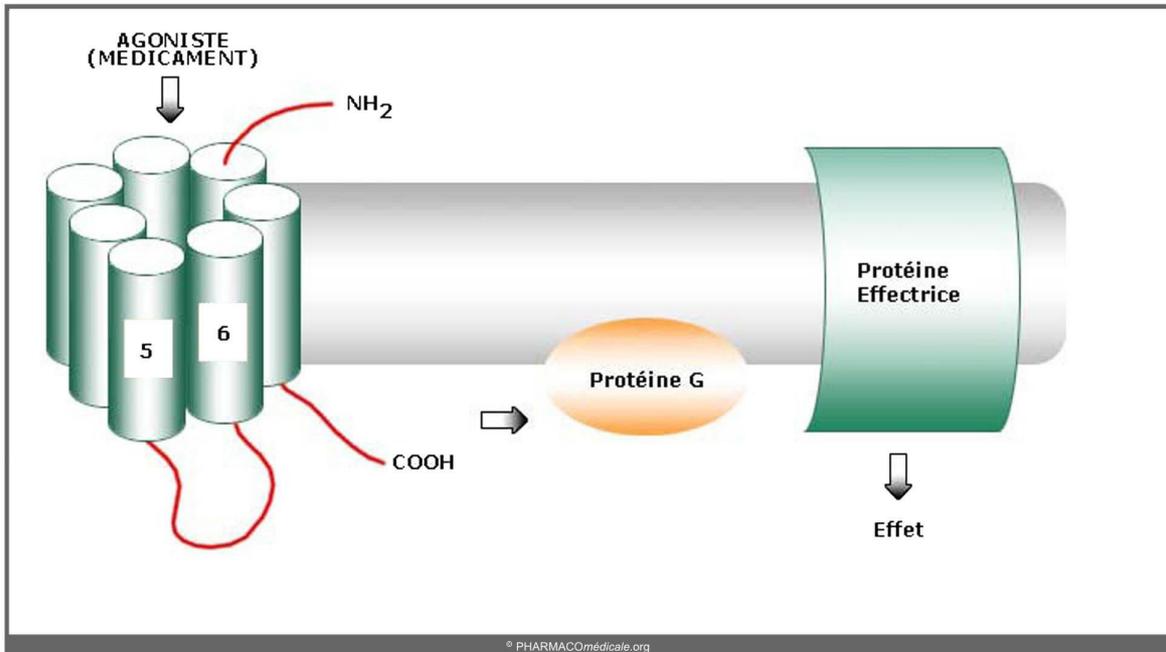


Figure 16 : Schéma général de la transduction du signal engendré par l'activation des récepteurs couplés à une protéine G hétérodimérique (52)

Une fois le récepteur activé, la protéine G change de conformation en se dissociant de ses deux sous-unités : alpha et bêta. La sous-unité active (sous-unité alpha associée à du GTP) libérée forme alors un complexe avec l'adénylate cyclase (effecteur), permettant ainsi d'en moduler son activité. Il en résulte une induction de la formation d'AMP cyclique par l'effecteur, qui en tant que second messenger intracellulaire va à son tour activer la protéine kinase A. Cette dernière sera alors en mesure de phosphoryler différentes cibles protéiques rendant compte de la diversité des effets biologiques engendrés (bronchodilatation, vasodilatation, effet inotrope et chronotrope positif, etc...)

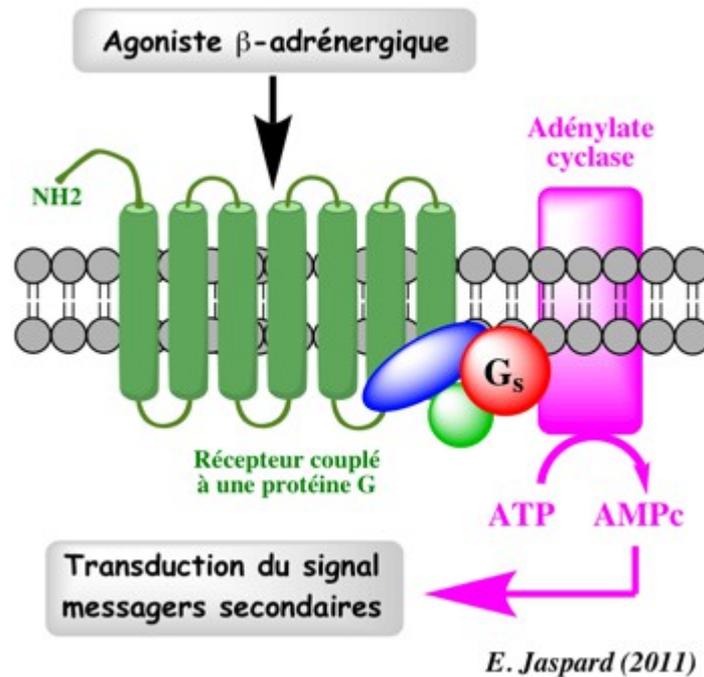


Figure 17 : Voie de signalisation des récepteurs bêta-adrénergiques couplés à une protéine Gs (53)

Le blocage des récepteurs bêta par des ligands antagonistes empêche donc leur activation, et par conséquent la transduction du signal nécessaire à la mise en place de la réponse biologique adrénérergique. (54) (55)

Mécanisme d'action du Labétalol :

C'est par leur action antagoniste sur les récepteurs bêta 1 cardiaques et rénaux que les bêta-bloquants entraînent une baisse de la TA .

Au niveau cardiaque, leur action engendre une diminution de la contractilité et de la fréquence cardiaque, on parle d'effet inotrope et chronotrope négatif. La résultante de ces deux phénomènes combinés n'est autre qu'une diminution du débit et du travail cardiaque, d'où l'effet antihypertenseur.

Au niveau rénal, c'est la sécrétion de la rénine plasmatique qui est réduite. Or, la rénine est une enzyme catalysant la transformation de l'angiotensinogène en angiotensine I, qui elle-même sera transformée en angiotensine II grâce à l'enzyme de conversion. L'angiotensine II est une molécule vasoconstrictrice capable de stimuler non seulement la sécrétion d'aldostérone par les glandes surrénales, mais aussi de diminuer l'excrétion urinaire du sodium et de l'eau, d'augmenter la production de vasopressine (hormone antidiurétique) et de stimuler le système sympathique. L'aldostérone quant à elle, provoque également une rétention

hydrosodée capable d'augmenter davantage la volémie et donc la tension artérielle. Le blocage du récepteur bêta 1 va donc diminuer l'effet du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), soit empêcher la vasoconstriction, la rétention hydrosodée et l'activation du système sympathique. L'effet antihypertenseur est ainsi d'autant plus présent.

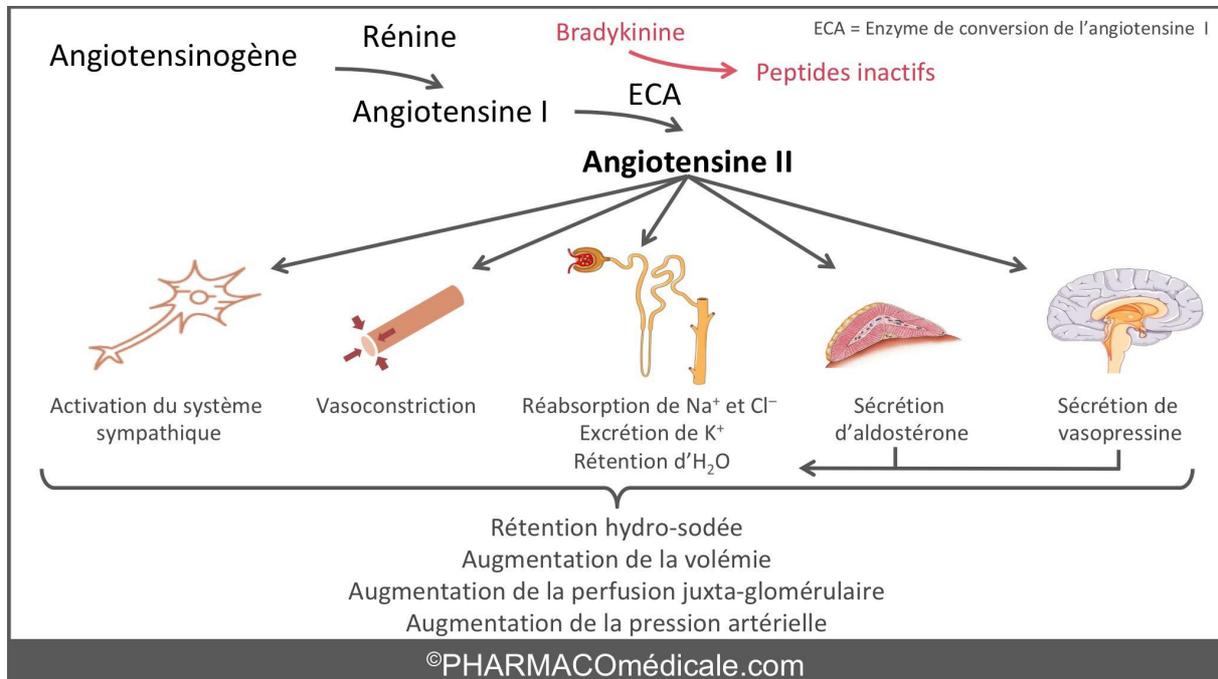


Figure 18 : Le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) (56)

Le labétalol est un bêta-bloquant particulier, en effet il dispose d'une double polarité puisqu'il agit à la fois sur les récepteurs bêta adrénergiques et alpha adrénergiques. Son manque de cardiosélectivité et son absence d'activité sympathomimétique intrinsèque sont en partie responsables de ses effets indésirables, puisqu'ils antagonisent aussi bien les récepteurs bêta adrénergiques cardiaques, rénaux, que vasculaires et bronchiques. Sa composante alpha-bloquante lui confère une propriété vasodilatatrice supplémentaire, puisqu'en antagonisant les récepteurs alpha 1, le labétalol diminue les résistances périphériques. Le contrôle de la tension artérielle est par conséquent mieux établi, d'autant plus que le blocage simultané des récepteurs bêta et alpha empêche la transmission du sympathique réflexe.

Posologie :

Une prise d'un comprimé de 200 mg le matin et le soir de préférence après les repas. Le dosage sera ajusté en fonction des premiers résultats cliniques sur la TA. La

sévérité de la maladie peut parfois nécessiter une dose journalière plus élevée (maximum 800 mg / jour).

Tolérance du labétalol :

Le recul que nous disposons sur l'usage du labétalol au cours de la grossesse en fait un traitement de premier choix. D'autant plus que son action sur la tension artérielle maternelle n'altère pas le débit utéro-placentaire aux Dopplers foetaux. Il n'altère donc pas le développement intra-utérin du fœtus contrairement aux autres bêta-bloquants.

Son passage de la barrière placentaire entraîne des effets indésirables néonataux qui ne sont pas plus fréquents comparés aux autres bêta-bloquants.

En ce qui concerne le risque tératogène, les données sont rassurantes. En effet, aucune action en ce sens n'a été démontrée chez l'animal. De plus, des études prospectives contrôlées ont été menées et n'ont pas mis en évidence de malformations à la naissance chez les mères traitées par le labétalol. Par ailleurs, la classe des bêta-bloquants n'a à ce jour engendré aucun effet malformatif.

Si le labétalol ne peut être prescrit en première intention, le prescripteur pourra toujours se tourner vers l'alpha-méthyl-dopa, la nicardipine ou la nifédipine, qui restent des molécules de premiers choix. En fonction du rapport bénéfices / risques, le clinicien pourra choisir de prescrire en seconde intention un autre bêta-bloquant avec néanmoins une surveillance stricte de la croissance fœtale. Dans ce cadre, on préférera utiliser le métoprolol ou le propranolol. L'atenolol doit être évité au maximum sachant qu'il s'agit d'un des bêta-bloquants entraînant le plus grand nombre de retards de croissance.

Effets indésirables maternels et contre-indications :

Du côté maternel, les effets indésirables généraux sont les suivants : bradycardie, hypotension, maux de tête, vertiges, fatigue, cauchemars et insomnies (en fonction de la liposolubilité de la molécule). Certains effets nécessitent une précaution d'emploi supplémentaire qu'il est important de respecter, comme pour :

- les troubles hépatobiliaires avec élévation des enzymes hépatiques. Ce phénomène est réversible à l'arrêt du traitement. De rares cas de nécroses ont été rapportés. Ainsi, si la patiente présente un symptôme évoquant une

atteinte hépatique, un bilan biologique adapté doit être réalisé afin de suspendre le traitement face à toute présence d'ictère ou d'insuffisance hépatique.

- une attention particulière doit être portée sur le risque d'hypotension orthostatique que le labétalol peut engendrer en raison de son blocage alpha. Il est nécessaire de conseiller à la femme enceinte de se lever en deux temps, dans le but d'éviter tout risque de chute et donc de complications.

En raison de son manque de cardiosélectivité, et de son absence d'activité sympathomimétique intrinsèque, d'autres effets indésirables peuvent être associés :

- la bronchoconstriction
- une vasoconstriction des vaisseaux périphériques (possible mais rare en raison de sa double polarité). L'administration devra donc être effectuée de manière prudente chez les patientes souffrant de maladies vasculaires périphériques non sévères.
- une hypoglycémie nécessitant une surveillance glycémique rapprochée chez les femmes enceintes diabétiques. En effet, les signes annonciateurs de l'hypoglycémie sont masqués par les bêta-bloquants (sueurs, palpitations, tachycardies).

Ces effets indésirables donnent lieu à des contre-indications, qu'il faut respecter lors de la prescription et de la dispensation des médicaments telles que :

- l'asthme / la BPCO (bronchopneumopathie chronique obstructive)
- l'insuffisance cardiaque décompensée / un rythme cardiaque inférieur à 50 battements par min / la présence de blocs auriculo-ventriculaires des seconds et troisième degrés non appareillés
- un angor de Prinzmetal
- une hypotension sévère
- un phéochromocytome non traité (57) (58) (59)

Effets indésirables néonataux :

Tous les bêta-bloquants sont susceptibles d'entraîner un retard de croissance en raison de la diminution du débit cardiaque qu'ils entraînent. En effet, la perfusion

foetale dépend directement de la pression artérielle maternelle (51). Ce risque est d'autant plus présent que le traitement est initié tôt ou à forte dose. Cependant, il est difficile de dissocier le rôle du traitement de celui de l'HTA, on parle alors de facteur aggravant.

Concernant les effets indésirables néonataux, plusieurs études ont mis en évidence le passage transplacentaire des bêta-bloquants. L'antagonisme des récepteurs bêta foetaux peut entraîner différents symptômes :

- une bradycardie
- une hypoglycémie
- une hypotension foetale

Ces signes cliniques surviennent en général dans les 24 premières heures de vie, et peuvent durer 3 à 4 jours ou plus selon la demi-vie de la molécule. Il est par conséquent primordial de prévenir l'équipe obstétricale de la prise d'un de ces traitements en fin de grossesse, afin de mettre en place une prise en charge et un suivi adapté du nourrisson (surveillance de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque et de la glycémie).

(60) (61) (62)

Allaitement :

En ce qui concerne l'allaitement, le labétalol est compatible avec cette pratique. Selon le centre de référence des agents tératogènes, la quantité de médicament ingérée par l'enfant est inférieure à 1 % de la dose maternelle (en mg/kg). De plus, aucun événement indésirable n'a été répertorié à ce jour chez les enfants allaités par des mères traitées par le labétalol.

En revanche, en ce qui concerne le métoprolol, l'allaitement est largement déconseillé. Une concentration plasmatique similaire à la concentration maternelle a été répertorié chez un nouveau-né. Cela s'expliquerait par un métabolisme maternel lent. De ce fait, il est préférable d'utiliser une molécule « ancienne », sur laquelle nous disposons d'un recul nécessaire tant sur son utilisation au cours de la grossesse que sur l'allaitement.

(61) (63) (57) (64)

du cation dans l'espace cytosolique conduit à la contraction des cellules musculaires lisses et cardiaques, grâce à leur fixation sur la troponine (pour les cardiomyocytes) et la calmoduline (pour les cellules musculaires) rendant ainsi possible l'interaction actine-myosine à l'origine de la contraction. Les dihydropyridines ont cependant un effet sélectif vasculaire prédominant et non cardiaque. Ceci s'explique par leur liaison préférentielle sur des sites extracellulaires du pore ionique de la sous-unité $\alpha 1$, lorsque le canal calcique lent est dans son état inactivé. Les DHP vont donc préférentiellement bloquer les canaux situés sur les cellules musculaires lisses, où le maintien de la dépolarisation est plus prolongé qu'au niveau des cardiomyocytes. La liaison de l'antagoniste calcique va donc diminuer le nombre de canaux au repos, susceptibles de participer à la contraction cellulaire suite à leur activation.

En bloquant l'entrée de calcium, ce dernier ne pourra plus se lier à la calmoduline et former le complexe calcium / calmoduline capable d'activer la MLCK (Myosin Light Chain Kinase), enzyme responsable de la phosphorylation de la myosine permettant son interaction avec l'actine à l'origine de la contraction musculaire. La vasodilatation artérielle et artériolaire engendrée permettra ainsi de diminuer les résistances périphériques, et donc de diminuer la TA.

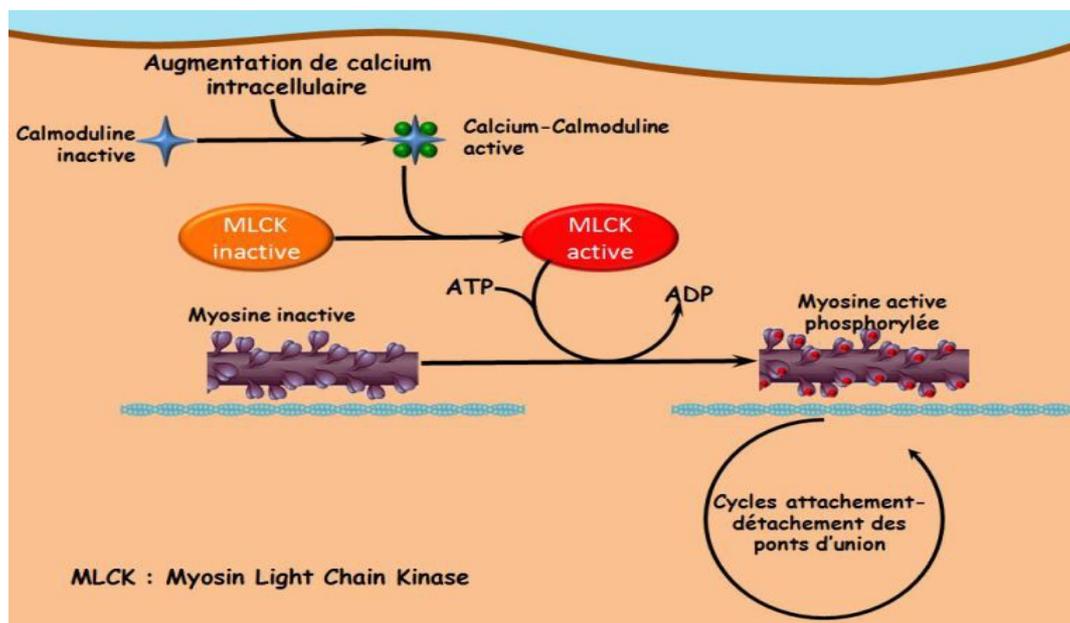


Figure 20 : Réactions mises en place pour permettre la contraction physiologique de la cellule musculaire lisse (66)

Posologie :

Loxen 20 mg : prise d'un comprimé 3 fois par jour, avec une posologie maximale de 4 comprimés par jour répartis en 3 prises. La prise doit toujours s'effectuer de

préférence avant les repas.(67)

Le Loxen LP 50 mg est une gélule ayant une forme galénique particulière. Elle détient des microgranules à libération prolongée immédiate, ainsi que des microgranules à libération prolongée lente, lui permettant d'avoir une efficacité optimale sur 12 h. La prise est par conséquent bijournalière, soit une gélule le matin et le soir de préférence avant les repas (68)

Nifédipine LP 20 mg : prise d'un comprimé deux fois par jour avec un grand verre d'eau. La prise concomitante avec du jus de pamplemousse doit être évitée puisqu'il s'agit d'un inhibiteur du cytochrome P450 3A4. La nifédipine étant un substrat de cette enzyme, l'effet de premier passage hépatique sera par conséquent réduit, la concentration plasmatique du principe actif sera ainsi augmentée, d'où l'effet antihypertenseur majoré pouvant persister jusqu'à 3 jours après la dernière consommation de pamplemousse. (69)

Nifédipine LP 30 mg : un comprimé toutes les 24 h de préférence le matin à jeun. Le jus de pamplemousse doit être évité pour les mêmes raisons que précédemment. (70)

Tolérance des dihydropyridines :

La nicardipine (Loxen®) et la nifédipine (Adalate®) sont les deux dihydropyridines utilisées en obstétrique, de par le recul important dont nous disposons sur leur utilisation au cours de la grossesse. En effet, ces molécules ont été fréquemment prescrites chez les femmes enceintes, afin de traiter l'hypertension artérielle gravidique ainsi que les menaces d'accouchement prématuré.

Concernant leur tératogénicité, les études sont peu nombreuses. À ce jour, aucun aspect malformatif n'a été retenu au premier trimestre. Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'aspect tératogène pour la nicardipine. En revanche, en ce qui concerne la nifédipine, un effet foetotoxique / embryotoxique et tératogène a été mis en évidence. Or, cet aspect malformatif n'est pas systématiquement retrouvé chez l'homme, d'un point de vue clinique, aucun effet malformatif ou foetotoxique n'est apparu à ce jour chez les enfants de mères traitées par la nifédipine. Selon le CRAT, les résultats chez l'espèce animale ne permettent pas de considérer qu'il soit tératogène.

Concernant la tolérance foetale et néonatale, les données publiées chez les femmes enceintes exposées au 2ème et 3ème trimestre sont rassurantes, aussi bien pour la nicardipine que la nifédipine.

Cependant, la forme sublinguale de la nifédipine ne doit pas être utilisée chez la femme enceinte, en raison de l'hypotension artérielle brutale engendrée, qui est susceptible de nuire à la perfusion utéro-placentaire et donc au développement intra-utérin.

(71) (72) (73) (74)

Effets indésirables et contre-indications :

Aucun effet indésirable sur le plan foetal et néonatal n'a été relevé en raison du faible passage transplacentaire. En revanche, certains effets indésirables peuvent survenir chez la mère suite aux propriétés pharmacodynamiques tels que :

- l'hypotension orthostatique
- des bouffées vasomotrices
- des céphalées
- des œdèmes des membres inférieurs
- une hyperplasie gingivale (rare)
- une tachycardie réflexe, en raison de l'activation du tonus sympathique suite à la diminution de la tension artérielle.

Concernant les contre-indications nécessitant une attention au cours de la dispensation nous pouvons citer :

- l'hypersensibilité
- l'angor instable
- l'infarctus myocardique < 1 an (72)

Allaitement :

La nicardipine et la nifédipine ont l'avantage de pouvoir être poursuivies au cours de l'allaitement en raison de leur faible passage dans le lait maternel.

c) L'alpha-méthylidopa (Aldomet ®): antihypertenseur central

Généralités sur le système nerveux sympathique :

Le système nerveux sympathique (SNS) également appelé système nerveux orthosympathique, est un système ergotrope (producteur d'énergie). En effet, son activation permet d'aboutir à un état d'activité plus élevé, permettant d'adapter notre organisme à la fuite ou au combat. Il fait partie du système nerveux autonome dont le rôle est de maintenir l'homéostasie, grâce à son action conjointe avec le système nerveux parasympathique qui possède des actions opposées. Ils permettent ainsi ensemble de contrôler de façon involontaire (c'est à dire sans effort conscient) les fonctions de chaque organe, et d'adapter rapidement leurs rendements aux variations internes et environnementales. Le SNS détient notamment une action sur le système cardiovasculaire qui a pour conséquences physiologiques :

- une vasoconstriction responsable d'une hausse de la PA
- une tachycardie
- une augmentation de la force de contraction du myocarde

La modulation du tonus sympathique par des processus pharmacologiques a alors tout son intérêt dans la lutte contre l'hypertension artérielle.

La transmission de l'influx nerveux du système nerveux central vers les organes cibles périphériques est rendue possible grâce à l'action des neuromédiateurs, qui, une fois libérés dans la fente synaptique, permettent la conversion du signal électrique central en un signal chimique, pouvant se lier aux différents récepteurs post-synaptiques présents sur les organes cibles. Dans le système sympathique, c'est la noradrénaline qui détient ce rôle. Libérée par le neurone post-ganglionnaire, elle est responsable de la réponse biologique adrénergique suite à sa fixation sur les récepteurs alpha et bêta couplés à leur protéine G.

(75) (55)

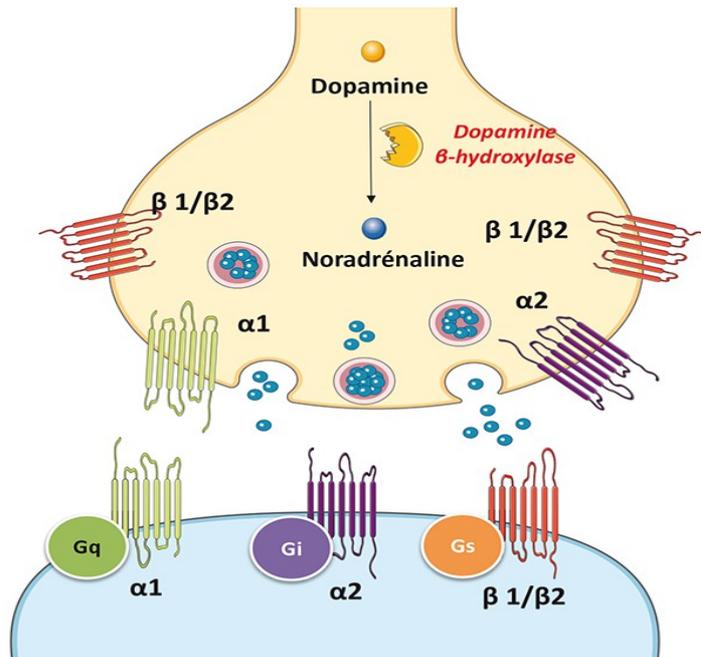


Figure 21 : Schématisation d'une synapse noradrénergique avec localisation des récepteurs alpha et bêta. (76)

La synthèse de la noradrénaline :

Le corps cellulaire des neurones noradrénergiques dispose de nombreuses enzymes permettant la synthèse du neurotransmetteur. C'est un acide aminé, la L-tyrosine qui en initie la synthèse.

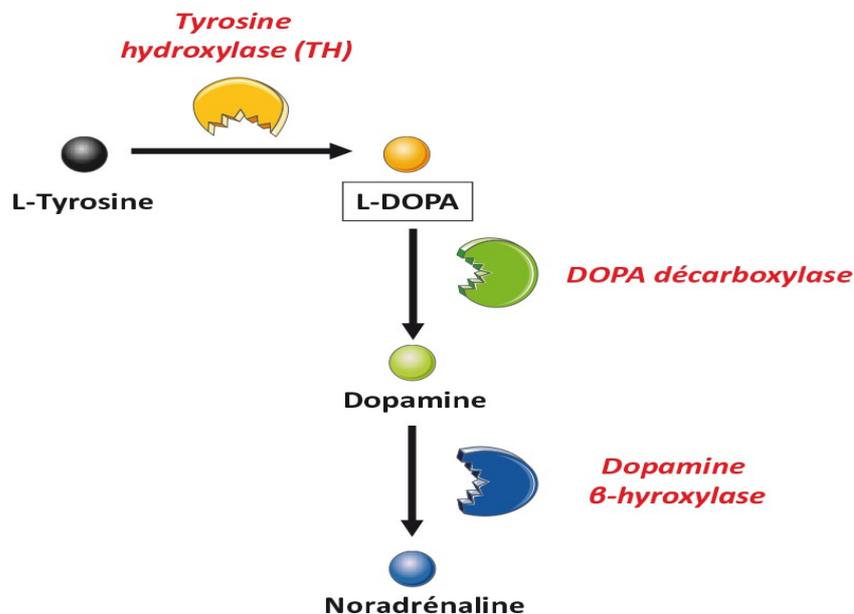


Figure 22 : Métabolisme de de la noradrénaline (76)

Captée par les neurones catécholaminergiques suite à son passage à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE), cet acide aminé est transformé en L-Dopa sous l'action de la tyrosine hydroxylase, pour ensuite être décarboxylé en dopamine par la dopa décarboxylase. La dopamine, est quant à elle transformé au sein des vésicules présynaptiques en noradrénaline grâce à l'action de la dopamine β hydroxylase. Le neurotransmetteur est alors stocké dans les vésicules de la terminaison nerveuse, dans l'attente d'un potentiel d'action entamant le processus d'exocytose.

Mécanisme d'action de l'alpha-méthyl dopa :

L'alpha-méthyl dopa (Aldomet®) est le traitement de référence utilisé dans l'hypertension artérielle gravidique, en raison des nombreuses études rassurantes publiées sur son utilisation au cours de la grossesse. Il s'agit d'un antihypertenseur d'action centrale, ayant une action sympatholytique indirecte. En effet l'alpha-méthyl dopa est une prodrogue diminuant le tonus sympathique par inhibition de la libération de la noradrénaline. On parle de la théorie des faux neurotransmetteurs.

Son analogie structurale avec la dopamine fait d'elle un faux substrat de la dopa décarboxylase. L'alpha-méthyl dopa emprunte le même transporteur actif que celui de la L-tyrosine, où elle subira l'action des différentes enzymes de la voie de biosynthèse de la noradrénaline.

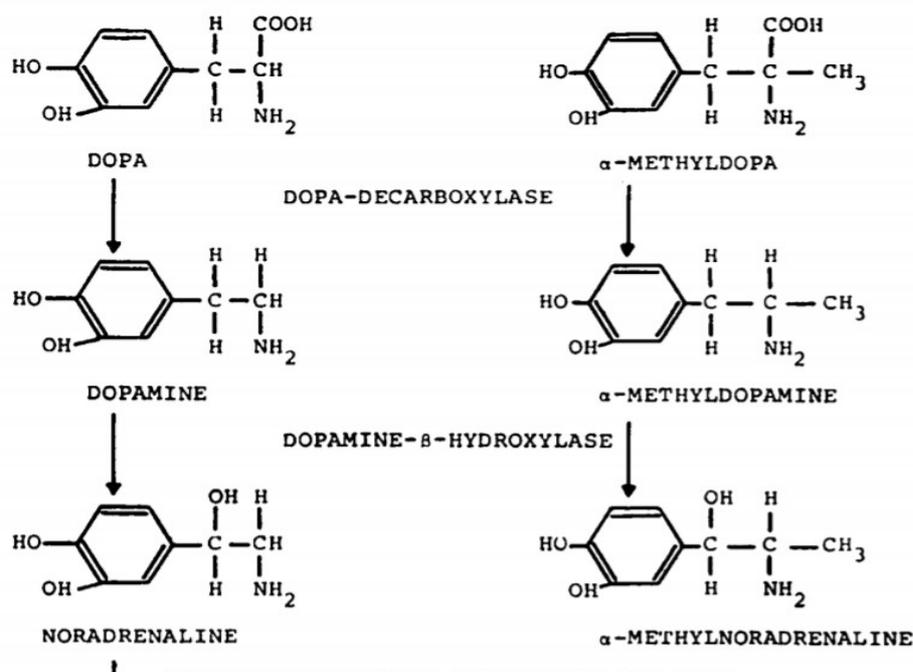


Figure 23 : Voie de biosynthèse de L-Dopa et de l'alpha-méthyl dopa dans le système nerveux central (77)

Elle sera ainsi métabolisée en alpha méthyldopamine, qui n'est autre que le précurseur d'un faux neurotransmetteur : l'alpha méthylnoradrénaline prenant la place de la noradrénaline au sein des vésicules présynaptiques. Une fois libérée dans la fente synaptique, cette molécule active a une action agoniste sur le récepteur alpha 2 présynaptique, impliqué dans le rétrocontrôle négatif de la libération du neurotransmetteur. Son activation entraîne une réduction de l'activité électrique neuronale, inhibant par conséquent la libération des catécholamines (noradrénaline / dopamine) au niveau des noyaux et des voies bulbaires contrôlant la tension artérielle. Elle ne dispose d'aucune action biologique sur les récepteurs postsynaptiques adrénergiques.

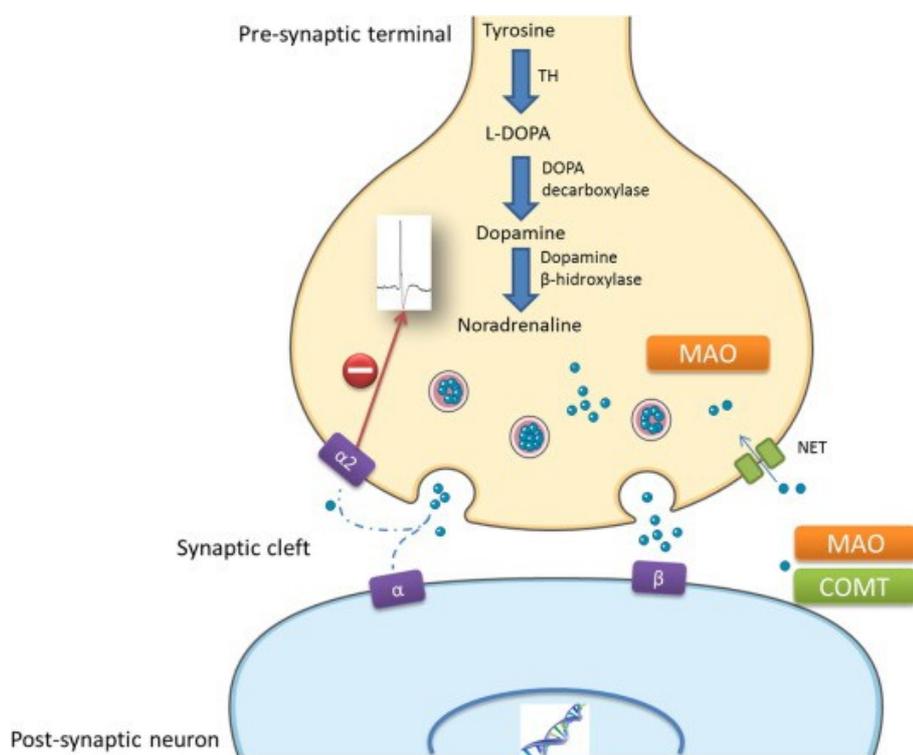


Figure 24 : Schéma illustrant le mécanisme d'action des agonistes alpha 2 présynaptiques(78)

Posologie :

La posologie journalière est de 2 comprimés de 250 mg répartis en deux prises. Une augmentation par paliers de 48 h est possible, elle doit se faire de manière progressive en raison du risque de sédation jusqu'à l'obtention d'un contrôle satisfaisant de la tension artérielle. La posologie maximale à ne pas dépasser est de 3000 mg/ jour. (79)

Tolérance :

Concernant l'alpha-méthylidopa, les études sont nombreuses et le nombre élevé de grossesses exposées à ce principe actif n'a à ce jour révélé aucun effet malformatif ou foetotoxique. Toutefois, seules des études épidémiologiques seraient en mesure de vérifier l'absence de risque. De plus, aucun aspect tératogène n'a été mis en évidence chez l'animal. L'alpha-méthylidopa peut donc être prescrit au cours de la grossesse.

En ce qui concerne l'aspect foetal et néonatal, les données d'exposition sur le 2ème et le 3ème trimestre sont nombreuses et rassurantes. Seuls quelques cas exceptionnels de trémulations ont été rapportés chez les nouveau-nés de mères traitées par l'alpha-méthylidopa jusqu'à l'accouchement.

Allaitement :

L'alpha-méthylidopa peut être poursuivi au cours de l'allaitement en raison de son faible passage dans le lait maternel (1% de la dose maternelle). Cependant, en vue des effets indésirables pouvant être engendrés par son mécanisme d'action, certains prescripteurs préfèrent l'usage des deux classes précédentes.

(80) (81) (82) (79)

Effets indésirables et contre-indications :

L'alpha-méthylidopa est une molécule nécessitant la mise en place d'un suivi, en raison de deux de ses effets indésirables qui lui sont propres :

- la toxicité hépatique
- l'anémie hémolytique, suite à la production d'anticorps anti-rhésus positif (Rh+) positivant le test de Coombs.

Il est par conséquent nécessaire d'avoir un suivi régulier, afin de détecter la présence de ces éventuels effets entraînant l'arrêt du traitement. L'alpha-méthylidopa peut également engendrer des signes extrapyramidaux, et une galactorrhée secondaire à une hyperprolactinémie de manière beaucoup plus rare.

L'atteinte hépatique survient en général dans les 3 premiers mois du traitement. C'est pourquoi il est important de réaliser à intervalles réguliers une numération de la

formule sanguine (NFS) ainsi qu'une surveillance des transaminases. De même ce contrôle doit être effectué en cas de fièvre inexpliquée. En effet, les anomalies hépatiques sont souvent associées à une fièvre et une hyperéosinophilie.

Concernant l'anémie hémolytique, la NFS permet de détecter une éventuelle anémie. Si tel est le cas, un test de Coombs doit être effectué afin de poser le diagnostic d'hémolyse. Le pharmacien a un rôle important au cours de la dispensation, tant en informant la patiente des suivis, qu'en s'assurant qu'ils ne soient pas oubliés et bien effectués. De même, en cas de fièvre inexpliquée, celui-ci pourra toujours orienter la patiente chez son médecin.

L'alpha-méthyl dopa dispose également des effets indésirables généraux de la classe des antihypertenseurs centraux tels que :

- la somnolence
- la sécheresse buccale
- l'hypotension / la bradycardie
- la dépression et l'asthénie

Il faudra alors informer la patiente du risque de sédation et de la vigilance dont elle doit faire preuve avant de conduire un véhicule. Le pharmacien peut également lui parler des signes de dépression pouvant survenir à la suite du traitement, afin qu'elle puisse en parler à son médecin si tel est le cas. Il pourra alors éventuellement réévaluer les bénéfices / risques du traitement et orienter sa prescription vers une autre classe, afin d'éviter la polymédication s'il le juge nécessaire.

Enfin les contres indications à respecter sont les suivantes :

- dépression
- hypersensibilité et antécédents d'hépatite ou de troubles hépatiques associés à la prise de l'alpha-méthyl dopa
- présence de maladies hépatiques
- anémie hémolytique
- porphyrie (83) (81)

d) Traitements à proscrire

Médicaments du système rénine-angiotensine-aldostérone

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (ARA II), sont des traitements classiquement prescrits en première intention dans le cadre de l'HTA chez l'adulte. Cependant, ces derniers sont contre-indiqués au cours du deuxième et troisième trimestre de la grossesse. Selon un point d'information diffusé en 2017 par l'ANSM, ces deux classes médicamenteuses sont susceptibles d'entraîner une toxicité fœtale et néonatale pouvant être fatale. Suite au passage transplacentaire des IEC et des ARA II, le fœtus peut avoir une atteinte rénale responsable d'un oligoamnios voire d'un anamnios. En effet, la diurèse fœtale est la source principale de production de liquide amniotique (84). De plus, un retard d'ossification de la voûte du crâne fœtal a été relevé suite à leur usage. Ces complications peuvent être à l'origine d'une mort fœtale in utero, d'où leur contre-indication absolue. Par ailleurs, le nouveau-né peut présenter à la naissance les effets indésirables relatifs à ces médicaments, tels qu'une insuffisance rénale irréversible, une hypotension et une hyperkaliémie.

En ce qui concerne leur usage durant le premier trimestre, une étude publiée en 2006 a pour conclusion que l'exposition aux IEC et aux ARA II augmentait le risque de malformation congénitale, notamment cardiaque et neurologique. Il a donc été jugé prudent en raison du manque d'études pouvant étayer ce résultat de déconseiller ces traitements au cours du premier trimestre.(85) (86)

Les diurétiques

Les diurétiques doivent être évités au cours de la grossesse. En effet, ils sont responsables d'une hausse du flux sanguin rénal et par conséquent d'une hypovolémie, pouvant aggraver l'ischémie utéro-placentaire déjà présente au cours de l'HTA gravidique. Le risque de retard de croissance intra-utérin est augmenté suite à la prise de ces traitements. Les anti-aldostérone sont par ailleurs responsables d'une féminisation du fœtus mâle. (5) (80)

VII.5) Surveillance

La surveillance de la tension artérielle est nécessaire afin de juger de l'efficacité du traitement et de son éventuelle adaptation. Pour cela, il est demandé à la mère

d'effectuer un contrôle par le biais d'une automesure tensionnelle, à l'aide d'un brassard huméral et de tracer les résultats obtenus dans le carnet de suivi. La patiente effectuera alors la règle des 3, comme il a pu être précédemment décrit.

La protéinurie doit également être contrôlée à la fréquence d'une fois par semaine, dans le but de dépister une éventuelle évolution vers une pré-éclampsie. La surveillance s'effectuera par bandelette urinaire, avec dosage sur un échantillon urinaire de 24 h en cas de positivité.

Un suivi échographique ainsi que des Dopplers utérins et foetaux sont systématiquement réalisés en vue de déceler un éventuel RCIU. En effet, il n'y a pas de parallélisme strict entre les chiffres de la tension artérielle et / ou la sévérité du retard de croissance intra-utérin. Une HTA modérée peut être associée à un RCIU sévère. Le suivi s'effectuera de manière mensuelle, avec ajout d'une surveillance du rythme cardiaque foetal (RCF) de manière bimensuelle à hebdomadaire à partir de 28 SA. Avant cette date le suivi du rythme cardiaque n'est pas systématique et sera décidé au cas par cas.

Enfin, des signaux d'alarme seront donnés à la patiente pour qu'elle puisse consulter rapidement en cas d'apparition de ces derniers, tels que :

- la présence d'œdèmes associée à une prise de poids brutale en 24 à 48 h
- des acouphènes, des céphalées et des phosphènes
- une barre épigastrique / des nausées, vomissements
- une oligurie
- une HTA sévère

(51) (87)

VIII) Prise en charge thérapeutique de la pré-éclampsie et de ses complications

VIII.1) Intérêt de la prise en charge hospitalière

Suite à une suspicion ou à un diagnostic de pré-éclampsie, la patiente doit être orientée sans délai vers une hospitalisation. En effet, la prise en charge au sein d'un réseau de soins en périnatalité permet d'améliorer le pronostic foetal, et d'anticiper

les complications maternelles via les plateaux techniques de soins intensifs ou de réanimation.

La réalisation du bilan maternel et fœtal en milieu hospitalier permet de réduire le délai de prise en charge, afin d'obtenir une meilleure optimisation du parcours de soins. Des examens paracliniques seront alors entrepris. Si les résultats sont caractéristiques d'une atteinte viscérale, alors la patiente sera traitée dans le cadre d'une forme sévère de la pré-éclampsie. Dans le cas contraire, la patiente sera traitée dans le cadre d'une pré-éclampsie modérée. La prise en charge thérapeutique est toujours précédée d'une concertation pluridisciplinaire, tenant compte de la prise en charge de l'hypertension, mais aussi de la prise en charge curative et préventive (corticothérapie / sulfate de magnésium) des différentes complications survenant ou susceptibles de survenir au décours de la pathologie. Le but étant ici de prolonger au maximum la grossesse lorsque la balance bénéfices / risques nous le permet, afin de ne pas interrompre la maturation fœtale.

Une surveillance étroite de la mère et du fœtus sera alors mise en place, afin d'envisager au plus vite l'extraction fœtale en urgence avec adaptation thérapeutique si nécessaire.

VIII.2) Bilans initiaux à réaliser en milieu hospitalier

Comme pour l'hypertension artérielle gravidique, la femme enceinte devra réaliser des bilans maternels et foetaux avec recherche de signes de gravité. Cependant, des examens paracliniques supplémentaires seront à réaliser dont :

- un bilan biologique comprenant : NFS, plaquettes, haptoglobine, LDH, transaminases et recherche de schizocytes. Le but étant ici de rechercher un HELLP Syndrome
- un bilan de coagulation comprenant : TP, TCA, Fibrinogène, D-dimères et produits de la dégradation de la fibrine pour la recherche de CIVD
- un ionogramme sanguin / urinaire avec uricémie et créatinémie pour rechercher une insuffisance rénale.

VIII.3) Les antihypertenseurs utilisés dans la pré-éclampsie

a) Pré-éclampsie modérée

Un séjour hospitalier d'au moins 48 h est nécessaire afin de contrôler les constantes maternelles et fœtales. Le retour à domicile de la patiente sera envisageable dans le cadre d'une hypertension artérielle contrôlée, et en l'absence de signes de gravité. Une surveillance étroite ambulatoire sera alors mise en place. Les règles hygiéno-diététiques et le repos restent les mesures thérapeutiques prescrites en première intention. Cependant, un traitement antihypertenseur pourra être initié si la patiente présente des facteurs de risques cardiovasculaires (antécédents d'AVC, d'accidents thromboemboliques, présence de diabète, risque cardiovasculaire élevé, maladie rénale, etc...). Les antihypertenseurs prescrits en première intention sont les mêmes que ceux cités précédemment au cours de la prise en charge de l'HTA gravidique. Leur choix dépendra toujours du terrain maternel, avec ses éventuelles contre-indications, interactions, projet d'allaitement, ainsi que de l'état de connaissance des molécules dont nous disposons.

Alphaméthylodopa Aldomet ® cp de 250 mg et 500 mg	Débuter par 2 cp de 250 mg / j posologie max : 3000 mg / j
Labétalol Trandate ® cp de 200 mg	Débuter par 1 cp 2x / j posologie max de 800 mg / j
Nicardipine Loxen ® cp de 20 mg Loxen LP ® gél de 50 mg	1 cp 3 x / j posologie max : 90 mg / j 1 gél 2 x / j
Nifédipine Adalate ® cp LP de 20 mg cp LP de 30 mg	1 cp 2x / j 1 cp 1 x / j

Figure 25 : *Tableau des posologies des différents traitements antihypertenseurs dans la prise en charge de l'hypertension artérielle légère à modérée chez la femme enceinte*

Cette prise en charge a le même objectif qu'en l'absence de pré-éclampsie, soit de maintenir une perfusion utéro-placentaire adéquate, tout en évitant la survenue de complications maternelles hypertensives.

Le traitement initié en monothérapie s'avère parfois inefficace, une association per os de plusieurs molécules antihypertensives est alors nécessaire, en veillant à ne pas associer deux dihydropyridines ensemble. Si la patiente présente des poussées hypertensives sévères, un recours à un traitement par voie intraveineuse est

envisagé.

b) Pré-éclampsie sévère

Dans le cadre des formes sévères, la rapidité d'action est un critère de choix. La voie intraveineuse sera alors privilégiée à la voie per os. Toutefois, les dernières recommandations de la SFAR et du CNGOF datant de 2020, indiquent que cette voie n'est recommandée que lorsque la pré-éclampsie sévère est accompagnée d'au moins un signe de gravité, ou suite à un échec du traitement per os conduit en mono ou bithérapie. En effet, à l'inverse des recommandations de 2009 qui étaient jusque-là appliquées, il est tout à fait envisageable de traiter une pré-éclampsie sévère par voie orale en l'absence de signe de gravité (voir Figure 26. Algorithme de prise en charge). La patiente peut alors être traitée par le labétalol en première intention. La nicardipine ou la nifédipine peuvent toujours être utilisées en seconde intention en cas de contre-indication. L'alpha-méthylidopa ne fait plus partie des traitements per os en raison de son efficacité inconstante dans les formes sévères. Elle n'est donc pas adaptée à cette prise en charge malgré le recul dont nous disposons sur son utilisation au cours de la grossesse.

Les signes de gravité permettant de faire la distinction entre la voie per os et intraveineuse sont les suivants :

- une PAS \geq à 180 mmHg et / ou une PAD \geq à 120 mmHg
- une douleur épigastrique et / ou de l'hypocondre droit persistante ou intense « en barre »
- céphalées sévères qui ne répondent pas au traitement initié, des troubles visuels et auditifs persistants, la présence de troubles de la conscience, un déficit neurologique, des réflexes ostéo-tendineux vifs diffusés et polycinétiques, la survenue d'une crise d'éclampsie
- un OAP, la survenue d'une détresse respiratoire
- un HELLP syndrome
- une IRA

Algorithme de prise en charge thérapeutique de l'HTA au cours de la pré-éclampsie sévère

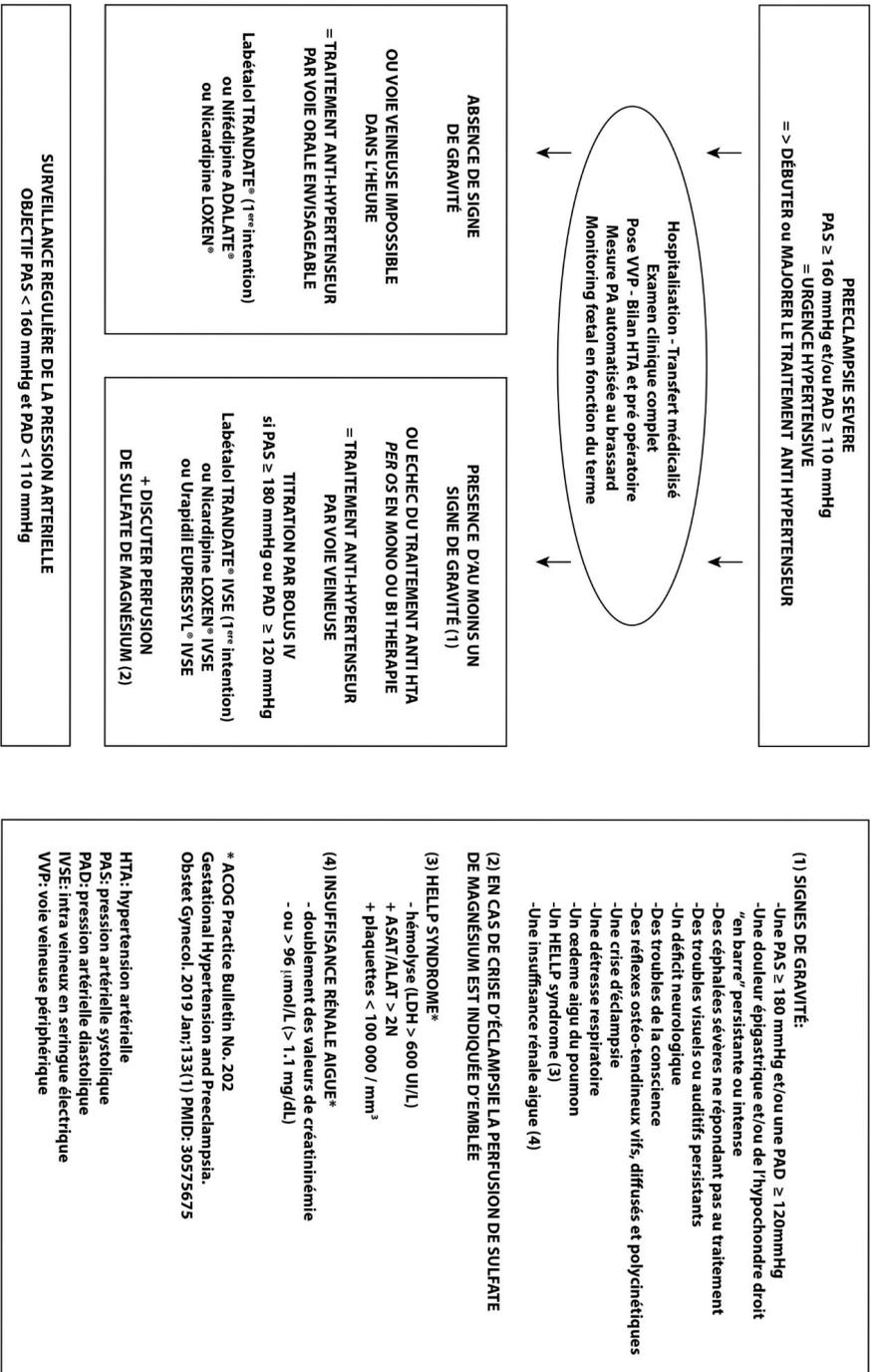


Figure 26 : Algorithme de la prise en charge thérapeutique de la pré-éclampsie sévère selon la SFAR et le CNGOF (26)

Dans le cadre dans lequel la voie intraveineuse (IV) est recommandée, deux stratégies thérapeutiques peuvent être définies :

- une titration par bolus IV si la PAS est \geq à 180 mmHg ou la PAD \geq à 120 mmHg
- une perfusion continue à l'aide d'une seringue électrique dans les autres cas

Le labétalol est le traitement IV prescrit en première intention, en raison des nombreuses études dont nous disposons sur son utilisation dans le contexte d'HTA sévère, et de sa rapidité d'action sur le contrôle tensionnel (< 1 h). La nicardipine et l'urapidil peuvent être utilisés en seconde intention en cas de contre-indication au bêta-bloquant, ou en association au labétalol IV si la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée.

Antihypertenseurs IV	Modalités d'utilisation	Bolus	Perfusion continue IVSE
Labétalol	Première intention	20 mg sur > 2 min Maximum 4 bolus Si échec* : poursuite du labétalol à 1mg /kg/h en IVSE + ajout d'un 2ème antihypertenseur en IVSE	0.5 à 1 mg / kg /h
Nicardipine	Seconde intention ou en association	0.5 mg en IV sur > 2 min à répéter 3 fois si besoin si échec* , poursuite du traitement à 4mg /h en IVSE + ajout d'un 2ème anti-hypertenseur en IVSE	0.5 à 4 mg / h
Urapidil	Seconde intention ou en association	6.25 à 12.5 mg en IV sur > 2 min à répéter 3 fois si besoin si échec* : poursuite du traitement à 50 mg /h en IVSE + ajout d'un 2ème anti-hypertenseur en IVSE	10 à 60 mg /h

échec = PAS \geq 180 mmHg et / ou PAD \geq 120 mmHg à 10 min.

Figure 27 : Tableau des traitements antihypertenseurs recommandés par voie IV dans les formes sévères de pré-éclampsie (d'après (26))

Si suite à la stratégie de titration la PAS et la PAD sont respectivement inférieures à 180 mmHg et 120 mmHg au bout de 10 min, le traitement antihypertenseur doit être poursuivi sous IVSE continue pour atteindre une PAS < 160 mmHg et une PAD < 110 mmHg. Il faut toutefois noter que les dernières recommandations ne tiennent pas compte des informations transmises par l'ANSM en rapport avec la nicardipine intraveineuse. En effet, si nous lisons la lettre destinée aux professionnels de santé présente en annexe (ANNEXE 1), nous pouvons voir que les bolus sont normalement interdits et que seule une perfusion intraveineuse continue sous surveillance de la pression artérielle peut être envisagée. (88)

Si la tension artérielle est contrôlée par voie IV, la poursuite du traitement antihypertenseur doit se faire par relais via un antihypertenseur par voie orale afin de réduire le risque de récurrence d'une HTA sévère. (26)

Cas particulier de l'urapidil (Eupressyl®)

L'urapidil est un alpha-bloquant récemment utilisable dans la prise en charge de la pré-éclampsie sévère. Son action alpha antagoniste sur les récepteurs adrénergiques alpha 1 postsynaptiques permet une vasodilatation, et donc une diminution des résistances périphériques. De plus, il dispose d'une action centrale permettant de réduire le tonus sympathique, évitant ainsi la tachycardie réflexe (10). Il ne dispose pas d'AMM dans la prise en charge de la pré-éclampsie sévère. Cependant, son usage au cours d'études a permis de démontrer qu'il disposait d'une bonne efficacité associée à une bonne tolérance maternelle et fœtale. Son faible passage transplacentaire en fait une molécule intéressante, car elle ne nécessite pas de surveillance particulière chez le nouveau-né (89). En raison de l'absence de données sur l'allaitement, il est préférable de déconseiller son usage(90).

Cas particulier de la clonidine (Catapressan®)

La clonidine ne fait plus partie des dernières recommandations de la SFAR et du CNOG. Cependant, elle dispose d'une AMM dans le cadre de pré-éclampsies graves mettant en jeu le pronostic vital maternel. Elle est très peu utilisée en France, mais fait toutefois partie de l'arsenal thérapeutique de deuxième intention.

Ses principaux effets indésirables concernent la mère : somnolence et sécheresse. Des poussées hypertensives transitoires ont été décrites chez les nouveau-nés. Il

s'agit d'un antihypertenseur central agoniste des récepteurs alpha 2 centraux.

(55) (91)

Cas particulier de la dihydralazine (Nepressol®)

La dihydralazine sera administrée quant à elle en dernier recours, et dans le cadre d'une administration associée à un bêta-bloquant. Il s'agit d'une molécule très rarement utilisée en France contrairement aux États-Unis, en raison de son intolérance maternelle et du risque de morbidité fœtale qu'elle entraîne. En effet, il s'agit d'un vasodilatateur ayant un effet hypotenseur puissant responsable de céphalées, tachycardies, palpitations, flush, nausées. La tachycardie peut s'expliquer par la stimulation du sympathique réflexe, d'où son association avec un bêta-bloquant préconisée dans l'AMM. Ces effets indésirables sont pour la plupart bénins, mais peuvent parfois être responsables d'hypotension artérielle sévère et exceptionnellement de troubles du rythme ventriculaire ou d'angor. Selon une étude avec essais randomisés, on a pu remarquer que les hypotensions brutales étaient plus à risque de morbidité fœtale : prématurité, HRP, et anomalie du rythme cardiaque fœtal. La dihydralazine doit ainsi être administrée de préférence en perfusion continue dans un environnement médical bien contrôlé (surveillance de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque). Le débit de perfusion sera adapté de manière individuelle en fonction de la tolérance hémodynamique et de l'évolution des chiffres tensionnels. De manière générale, il ne dépasse pas 0,5 mg / min. Le dosage débute par deux ampoules de 25 mg diluées dans 500 ml de solution de sérum physiologique. En cas de nécessité d'une instauration d'un bolus, la dose initiale recommandée est de 6,25 mg soit ¼ d'ampoule à injecter lentement en 2 à 4 min. Un intervalle de 20 à 30 minutes devra cependant être respecté si une répétition est envisagée.

.(92) (93)

VIII.4) Le remplissage vasculaire

L'hypovolémie relative que nous pouvons retrouver en cas de pré-éclampsie sévère ne doit pas être compensée par un remplissage vasculaire.

D'une part, parce que si les modifications physiologiques liées à la grossesse telles que l'expansion volémique et l'augmentation de la perméabilité capillaire sont combinées aux modifications pathologiques de la pré-éclampsie, (baisse de la

pression oncotique / augmentation de la perméabilité capillaire et des troubles cardiaques), alors une augmentation du risque de survenue d'œdème cérébral ou pulmonaire est à craindre.

D'autre part, la perfusion d'albumine humaine n'a aucun sens face à la protéinurie présente chez les patientes pré-éclamptiques, et le remplissage par cristalloïde ne fait que majorer le risque d'œdème en raison de son faible pouvoir oncotique. Ces macromolécules ne peuvent donc être prescrites chez la femme enceinte qu'en cas de choc hypovolémique. Dans ce cas, le remplissage s'effectuera sous contrôle strict des pressions de remplissage et de la surveillance des signes de surcharge pulmonaire. (94) (10)

VIII.5) Cas du HELLP syndrome

Face à un HELLP syndrome, le choix entre une prise en charge thérapeutique conservatrice et une interruption de la grossesse se pose. En effet, l'évolution naturelle de la pathologie est habituellement définie par une dégradation progressive mais aussi parfois brutale de l'état clinique et biologique. Diverses complications compromettant le pronostic maternel et fœtal peuvent alors se présenter comme :

- une CIVD
- un HRP
- un OAP
- une hémorragie de la délivrance
- un hématome sous capsulaire du foie
- une éclampsie (dans 10% des cas)

Une surveillance étroite sera alors mise en place au cours de la grossesse et dans le post-partum. L'interruption de la grossesse est le seul traitement étiologique. Cependant, ce choix dépendra non seulement de l'âge gestationnel mais aussi des risques qu'une telle poursuite pourrait engendrer :

- à partir de 34 SA, une extraction fœtale par césarienne est recommandée. En effet, la poursuite de la grossesse n'apporte plus de bénéfice sur la maturité néonatale, et les risques encourus du côté maternel restent préjudiciables.
- en deçà de cette limite, une poursuite de l'état gestationnel sous surveillance stricte est entreprise, afin d'améliorer les chances de maturation néonatale.

De plus, une corticothérapie sera administrée afin d'accélérer le processus de maturation pulmonaire. Il n'est cependant pas toujours possible de pouvoir bénéficier de la cure de corticoïdes, face à des complications compromettant les pronostics vitaux.

L'interruption de la grossesse en urgence sera alors décidée devant :

- une souffrance fœtale
- une thrombopénie inférieure à 50 000/ mm³
- des signes de CIVD
- un hématome sous capsulaire du foie
- un hématome rétroplacentaire
- une éclampsie

La corticothérapie dans la prise en charge du HELLP syndrome est à ce jour un sujet de controverses. En effet, des études ont démontré que l'usage de la bétaméthasone à visée fœtale permettait d'améliorer les signes cliniques et biologiques de la maladie, avec notamment une augmentation rapide de la numération plaquettaire. L'avantage d'une telle pratique serait ainsi de permettre une réduction du risque hémorragique lors de l'accouchement, et de bénéficier de la possibilité d'une analgésie périmédullaire. Cela permettrait donc d'améliorer dans un délai optimal les conditions de l'accouchement. Cependant, aucune amélioration du pronostic maternel et néonatal n'a été mise en évidence au cours de ces études. De plus, une utilisation de corticoïdes au long court pourrait compromettre la croissance fœtale. Ainsi, la dernière recommandation d'experts ne justifie pas à ce jour l'utilisation de la corticothérapie à visée maternelle.

Le traitement du HELLP syndrome repose ainsi sur le même schéma que celui de la prise en charge d'une pré-éclampsie sévère, en terme obstétrical et thérapeutique. La patiente devra également éviter tout traitement hépatotoxique. Des thérapeutiques complémentaires pourront également être mises en place :

- une transfusion sanguine plaquettaire et / ou de plasma frais, en cas de thrombopénie sévère (< 50 G / L) ou de syndrome hémorragique au moment de l'accouchement
- une transfusion de culots globulaires face à une anémie importante, l'objectif

à atteindre étant de 10 g / dL

(95) (27) (96)

VIII.6) Prise en charge de l'œdème aigu pulmonaire (OAP)

L'OAP est une complication maternelle survenant la plupart du temps dans le post-partum, et mettant en jeu le pronostic vital de la mère puisqu'il est responsable d'une détresse respiratoire. En effet, l'hyperpression capillaire, l'altération de l'endothélium au niveau pulmonaire et la diminution de la pression oncotique, sont responsables d'une fuite transcapillaire de l'eau et de ses solutés dans l'espace alvéolaire. Une extraction fœtale en urgence est donc entreprise face à cette complication. La perfusion d'antihypertenseur par voie IV sera maintenue, et une oxygénothérapie sera mise en place si nécessaire avec pression expiratoire positive, ou respirateur dans les cas les plus graves. Les diurétiques tels que le Lasilix® restent utilisables par voie IV, malgré la contre-indication dans la prise en charge de l'HTA gestationnelle et de ses complications, puisqu'ils permettent de drainer la rétention hydrosodée. Ils seront cependant utilisés sous surveillance stricte des flux hémodynamiques, afin d'éviter une hypotension brutale compromettant la circulation utéro-placentaire. Ce type de complication nécessite un transfert de la mère en unité de réanimation avec surveillance de la PA, de la fréquence cardiaque, de la saturométrie, de la respiration et de la diurèse.

(97) (98) (99)

VIII.7) La prise en charge obstétricale

Une prise en charge obstétricale est nécessaire en cas de pré-éclampsie. En effet, comme nous avons pu voir précédemment, la pré-éclampsie est responsable de complications maternelles et fœtales pouvant mettre en jeu les pronostics vitaux. Le seul traitement curatif de cette pathologie est la délivrance. Cependant, les chances de survie fœtale sans séquelles sont corrélées au terme de la grossesse et au poids de naissance. Ainsi, la prise en charge variera en fonction du terme de la grossesse mais aussi en fonction de la sévérité de la toxémie gravidique.

L'intérêt majeur de cette prise en charge est de prolonger le terme de la grossesse, afin de permettre au fœtus de se développer sans compromettre la vie de la mère. Ainsi, tant que l'état maternel et fœtal le permet, on parlera d'expectative. En

revanche, la naissance sera provoquée dès lors que des complications d'ordre maternel ou fœtale apparaîtront telles que :

- l'éclampsie, l'OAP, l'insuffisance rénale, l'HRP, l'hypertension artérielle sévère non contrôlée par 2 ou 3 antihypertenseurs
- une souffrance fœtale caractérisée par des anomalies répétées du rythme cardiaque fœtal, des anomalies sévères des Dopplers

Pré-éclampsie < 24SA	Pré-éclampsie 24-34 SA	Pré-éclampsie 34-36 SA	Pré-éclampsie > 37 SA
<ul style="list-style-type: none"> • PES : interruption de grossesse à discuter • PEM : expectative 	<ul style="list-style-type: none"> • PES : expectative à discuter • PEM : expectative 	<ul style="list-style-type: none"> • PES : accouchement • PEM : expectative 	<ul style="list-style-type: none"> • PES : accouchement • PEM : accouchement

Légende : PEM : pré-éclampsie modérée, PES : pré-éclampsie sévère.

Figure 28 : Arbre décisionnel de la prise en charge de la pré-éclampsie. Tableaux tirés du consensus d'experts HTA et grossesse de la société française d'hypertension artérielle. (100)

Dans le cas où la pré-éclampsie sévère est qualifiée de « précoce », c'est à dire survenant avant la 24ème SA, les chances de survie sans séquelles sont minimales. Il est alors suggéré de discuter d'une interruption de grossesse avec le couple, afin de préserver le pronostic maternel. En revanche, si la toxémie gravidique est modérée, c'est l'expectative qui est recommandée. Entre 24 et 34 SA, une prolongation de la grossesse est justifiée sous surveillance médicale rapprochée, afin de pouvoir programmer une interruption de grossesse en cas de complications. Une corticothérapie sera alors débutée afin de favoriser la maturation fœtale dans le cas où l'extraction d'urgence devrait être pratiquée. L'accouchement sera différé de 48 h si possible afin d'obtenir tous les bénéfices de la corticothérapie anténatale. À partir de 34 SA, face à une pré-éclampsie sévère, il est recommandé de provoquer la naissance, car le risque néonatal lié à la prématurité est plus faible à partir de ce terme. En revanche, si la pré-éclampsie est modérée, une prolongation du terme jusque 37 SA est envisageable dès lors que l'état fœtal le permet. Dans tous les cas à partir de 37 SA, il est recommandé de pratiquer l'accouchement afin d'éviter toute

complication maternelle. (3) (5) (12) (10)

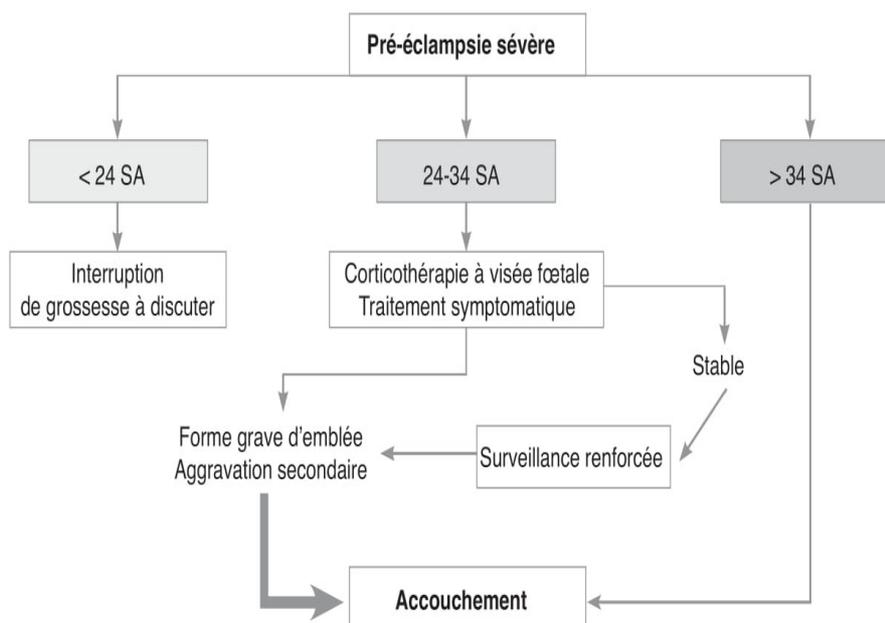


Figure 29 : Prise en charge de la pré-éclampsie sévère selon le terme de la grossesse. Figure tirée du consensus d'experts HTA et grossesse de la société française d'hypertension artérielle. (100)

VIII.8) Les traitements préventifs des complications fœtales

a) La corticothérapie

La maladie des membranes hyalines :

La maladie des membranes hyalines, communément appelée le syndrome de détresse respiratoire du nouveau-né, est une des premières causes de mortalité néonatale chez les prématurés. L'origine de cette pathologie est liée à une carence en surfactant : complexe moléculaire constitué de 80 à 90% de lipides (85% de phospholipides et 5% de lipides neutres) et de 10 % de protéines. Ce complexe tensioactif est essentiel au mécanisme respiratoire du nouveau-né suite à son passage du milieu liquide (intra-utérin) au milieu gazeux.

En effet, à la naissance le poumon est soumis à une tension superficielle de surface, en raison de la mise en place de l'interface eau / air au niveau des alvéoles. Le surfactant joue un rôle essentiel dans cette transition, puisqu'il diminue la tension superficielle exercée sur la muqueuse pulmonaire grâce à son caractère amphiphile. En formant un film à la surface air / eau cette substance tensioactive est capable :

- de réduire le travail nécessaire lors de chaque inspiration
- d'empêcher l'atélectasie ce qui permet donc de maintenir les alvéoles ouvertes lors de l'expiration.

Son absence ou sa quantité insuffisante entraînent donc une détresse respiratoire chez le nouveau-né.

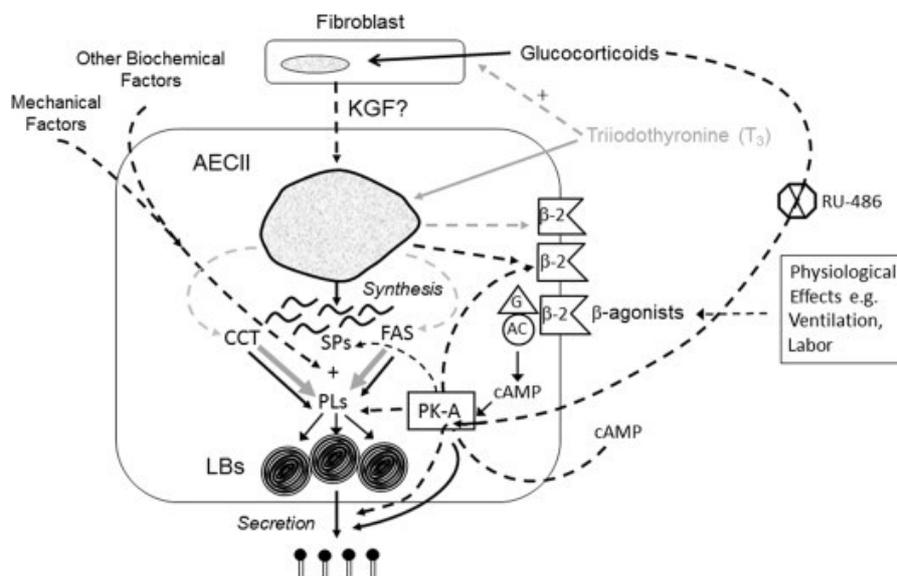
Le surfactant dispose également d'autres propriétés : il participe au mécanisme de défense pulmonaire via ses actions antioxydantes et bactéricides, il joue également un rôle anti-œdémateux puisqu'il s'oppose à la fuite transcapillaire de l'eau et des solutés du lit vasculaire vers la lumière alvéolaire par son action hydrophobe.

La synthèse du surfactant a lieu physiologiquement autour de la 27^{ème} SA et est maximale vers 35 SA. En fin de grossesse, une augmentation physiologique de la production de corticostéroïdes est mise en place. Ces hormones sont un des facteurs régulant la synthèse du tensioactif et permettent donc la maturation pulmonaire. La maladie est ainsi inversement proportionnelle à l'âge gestationnel, bien qu'elle puisse parfois apparaître à terme en raison de mutation génétique. La synthèse des tensioactifs a lieu au sein des cellules alvéolaires de type II également nommées pneumocytes de type II. Ces cellules présentes au sein de l'épithélium pulmonaire synthétisent, stockent et sécrètent le surfactant. Les corticostéroïdes ont une action stimulante sur la cellule puisqu'ils régulent l'expression génique des protéines tensioactives.

En se liant à leur récepteur cytosolique, ces hormones entraînent :

- une augmentation de la production des lipides par augmentation de la transcription du gène de la cytidine triphosphate phosphocholine cytidyltransferase (CCT) et de l'acide gras synthase (FAS), ainsi qu'une augmentation de leur activité. L'enzyme FAS catalyse la synthèse de novo des acides gras indispensables pour la synthèse des phospholipides, tandis que CCT est une enzyme qui catalyse l'étape régulatrice de la synthèse de phosphatidylcholine, principal phospholipide du surfactant.
- une augmentation de la biosynthèse des protéines tensioactives par augmentation de la transcription des gènes codant pour les protéines du surfactant.
- une stimulation de la synthèse du facteur de croissance des kératinocytes,

soit KGF, par les fibroblastes. On parle de rôle autocrine des fibroblastes, puisque ce peptide stimule la synthèse de surfactant de manière indirecte par les pneumocytes de type II.



Légende : KGF : facteur de croissance des kératinocytes ; AECII : cellules épithéliales alvéolaires de type II ; FAS : acide gras synthase ; CCT : cytidine triphosphate phosphocholine cytidyltransferase ; SPs : protéines du surfactant ; PLs : phospholipides du surfactant ; LBs : corps lamellaires

Figure 30 : Principaux mécanismes de régulation de la synthèse de surfactant par les pneumocytes de type II. (101)

D'autres facteurs ont également une action régulatrice tels que les hormones thyroïdiennes ou les agonistes adrénergiques, ce qui renforce les voies de synthèse. Les composants du surfactant ainsi synthétisés seront stockés sous forme de corps lamellaires, qui une fois libérés par exocytose deviendront de la myéline tubulaire, précurseur du film tensioactif.

(102) (101) (103) (104)

L'usage de la corticothérapie anténatale :

La pré-éclampsie met en jeu le pronostic maternel et fœtal. Si la pathologie survient à un terme précoce, soit avant 34 SA et laisse envisager une prise en charge néonatale, une injection de bétaméthasone de 12 mg par voie intramusculaire est nécessaire et est renouvelable 24 h plus tard. Il s'agit d'un corticoïde qui a un réel intérêt dans l'expectative, puisqu'il permet de diminuer le risque de détresse respiratoire aiguë chez le nourrisson causé par une immaturité pulmonaire (maladie des membranes hyalines), mais aussi parce qu'il diminue le risque d'hémorragie intraventriculaire et d'infection. Ce traitement permet ainsi de diminuer la morbidité et

la mortalité néonatale. Si l'accouchement n'a pas eu lieu dans les 15 jours suivant l'injection, une deuxième cure peut être envisagée si l'état fœtal le nécessite.

(3) (5) (105)

b) Le sulfate de magnésium

Le sulfate de magnésium a un rôle neuroprotecteur. Il est utilisé en obstétrique à visée maternelle dans le cas de l'éclampsie et / ou à visée fœtale et néonatale. Selon les dernières recommandations d'experts, le sulfate de magnésium doit être administré par voie intraveineuse pour des raisons fœtales lorsque l'indication de naissance prématurée est posée avant 33 SA (3). En effet, de nombreuses études ont démontré une réduction significative des infirmités motrices cérébrales suite à son injection en anténatal. En cas de prématurité avant 33 SA, les enzymes antioxydantes sont faiblement activées chez le nouveau-né, entraînant ainsi une grande vulnérabilité du cerveau fœtal. De plus, la différenciation des pré-oligodendrocytes en oligodendrocytes initiant la myélinisation ne se fait qu'entre la 22ème et la 32ème SA. Or, la maladie de la substance blanche est caractérisée par une atteinte des précurseurs des oligodendrocytes et une vulnérabilité au stress oxydatif. Les mécanismes à l'origine de cette atteinte sont liés à un contexte inflammatoire avec production de cytokines pro-inflammatoires responsables d'une atteinte des précurseurs, ainsi qu'une insuffisance circulatoire cérébrale qui pourrait jouer un rôle dans ce processus. Cette molécule, par son action permettrait ainsi de diminuer le taux de cytokines pro-inflammatoires et le taux de radicaux libres. D'où son intérêt comme neuroprotecteur fœtal chez les femmes à risque d'accouchement prématuré. Le protocole thérapeutique consiste en une injection IV d'un bolus de 4 g, suivi d'une perfusion continue de 1 g/ h jusqu'à l'accouchement sans dépasser 24 h. L'âge gestationnel limite à l'initiation de ce protocole est de 32 SA. Le rôle du sulfate de magnésium en matière de neuroprotection maternelle sera décrit dans la partie prise en charge de l'éclampsie. (93) (106)

VIII.9) La prise en charge de l'éclampsie

a) Généralités

Lors d'une crise d'éclampsie, il est important de laisser la crise se faire, il ne faut pas entraver les mouvements, aussi désordonnés qu'ils puissent être, et aucun objet ne

doit être placé dans la bouche afin d'éviter tout risque de morsure. L'environnement doit être sécurisé et les objets pouvant blesser la patiente au cours de sa crise doivent être écartés. Dès que la crise se termine, et que cela est possible, placer la patiente en décubitus latéral gauche afin d'améliorer la perfusion placentaire. Une libération des voies aériennes ainsi qu'une oxygénothérapie doivent être envisagées afin de lutter contre l'hypoxie. Si la crise survient de manière inopinée et que la patiente n'est pas dans un cadre hospitalier, un appel au centre 15 est nécessaire afin d'entamer son transfert au plus vite. Un traitement curatif et préventif de la crise ainsi qu'un traitement antihypertenseur doivent être administrés. Une surveillance renforcée materno-foetale est entamée avec notamment un contrôle de la PA, de la fréquence respiratoire, de la saturation en oxygène, et du rythme cardiaque fœtal. Face à la présence de complications et / ou la persistance des crises, une césarienne en urgence doit être envisagée sous anesthésie générale. Dans tous les cas, l'interruption de la grossesse doit avoir lieu en cas d'éclampsie, car il s'agit d'une pathologie qui engage le pronostic fœtal et maternel. L'idéal est de procéder à l'extraction après stabilisation de l'état maternel.

(107) (13)

b) Sulfate de magnésium

Le sulfate de magnésium est un traitement de référence dans la prise en charge de l'éclampsie. En effet, diverses études ont montré son efficacité en matière de traitement curatif et préventif. Le magnésium est un cation principalement intracellulaire diminuant l'excitabilité neuronale. Ses mécanismes d'action ne sont pas complètement élucidés, toutefois nous pouvons en citer quelques-uns :

- blocage des canaux calciques transmembranaires, responsable d'un effet inotrope négatif, d'une relaxation des cellules musculaires lisses vasculaires, d'une diminution de l'hyperexcitabilité neuronale
- blocage des récepteurs du glutamate de type NMDA
- diminution des marqueurs inflammatoires

Il permet ainsi d'exercer un effet neuroprotecteur au niveau maternel, tout en diminuant la pression artérielle. Mais cela n'exclue pas une prise en charge par un antihypertenseur par voie IV afin de réguler la PA.

Son efficacité est jugée supérieure aux autres traitements anticonvulsivants tels que le diazépam, d'où sa place angulaire dans la prise en charge. Selon les dernières

recommandations d'experts, son administration par voie intraveineuse est recommandée face à toute femme enceinte ou dans le post-partum présentant :

- une crise d'éclampsie
- des prodromes évoquant la survenue de convulsions tels que des céphalées rebelles, des troubles visuels, ou des réflexes ostéo-tendineux vifs. On parle ici de prévention primaire
- en prévention secondaire afin d'éviter toute récurrence suite à une crise

Dans tous les cas l'administration doit avoir lieu en milieu hospitalier. Elle comporte une dose de charge de 4 g, suivie d'une perfusion en continue d'1 g/H pendant 24 h au maximum ou jusqu'à l'accouchement. En cas de récurrence de la crise éclamptique, une dose supplémentaire de 1 à 2 g en bolus peut s'avérer nécessaire, voire un bolus de diazépam ou de clonazépam si besoin. Si les crises sont toujours présentes, c'est l'extraction fœtale en urgence qui doit être envisagée.

Il est important d'entamer une surveillance maternelle rapprochée afin de détecter tout signe de surdosage. En effet, les effets indésirables sont modérés et se présentent sous la forme de céphalées, flushs, sécheresse buccale, nausées. En revanche, lors d'un surdosage, les effets indésirables peuvent devenir graves avec notamment la présence d'une détresse respiratoire, d'une abolition des ROT, et la possibilité d'un arrêt cardiaque. Le dosage de la magnésémie n'est cependant pas indiqué. Seule une surveillance clinique de la fréquence respiratoire, du niveau de conscience, des ROT et de la diurèse est nécessaire.

Le traitement antihypertenseur de choix lors de ce protocole est le labétalol. En effet, il vaut mieux éviter les inhibiteurs calciques, qui du fait de leur mécanisme d'action similaire potentialiseront l'effet du sulfate de magnésium. Le gluconate de calcium est le seul antidote utilisable en cas de surdosage suite à l'arrêt de la perfusion.

(9) (5) (93) (3) (106)

VIII.10) Surveillance

La surveillance joue un rôle primordial dans le dépistage des évolutions défavorables de la maladie. À ce jour, 60% des décès maternels liés à une complication hypertensive de la grossesse sont causés par un retard de diagnostic (10). Sa réalisation dans le cadre hospitalier ou ambulatoire ainsi que sa fréquence

dépendent de l'état de santé de la patiente, et donc de la sévérité de la pré-éclampsie.

a) Pré-éclampsie modérée

Les patientes pré-éclamptiques jugées stables disposent d'une surveillance ambulatoire par un service d'hospitalisation à domicile. L'équipe mobilisée pour le suivi de la patiente contrôle l'apparition des signes cliniques. Ces signaux d'alarme doivent être enseignés à la patiente ainsi qu'à son entourage, pour qu'ils puissent en comprendre l'importance, ainsi que leurs conséquences. Une hospitalisation sans délai doit être initiée devant l'un d'eux :

- prise de poids excessive associée à un syndrome œdémateux en 24 à 48 h
- signes fonctionnels de la tension artérielle (troubles de la vue, acouphènes, etc...)
- une tension artérielle élevée > 16/ 10 mmHg suite à l'automesure ou à la prise par un professionnel de santé
- une douleur en barre au niveau de l'hypocondre droit
- des nausées et des vomissements inhabituels
- une oligurie
- des ROT vifs diffusés et polycinétiques

Surveillance maternelle :	Surveillance fœtale :
<ul style="list-style-type: none"> • signes cliniques : surveillance quotidienne • TA : tous les 2 jours (voire de manière journalière si nécessaire) par la sage-femme ou le médecin généraliste • bilan biologique (sanguin et urinaire) 2 x / semaine : NFS/ ionogramme sanguin/ transaminases /bilan d'hémolyse si suspicion d'anémie hémolytique/ protéinurie des 24 h • A savoir: toute perturbation du bilan biologique doit être recontrôlée toutes les 4 à 6 h jusqu'à stabilisation • encadrement de la grossesse par des consultations hospitalières tous les mois voire une fois par semaine 	<ul style="list-style-type: none"> • RCF : 2 x / semaine • suivi échographique avec Doppler tous les 15 jours

Figure 31 : Tableau représentant la fréquence des examens de surveillance materno-fœtale dans le cadre d'une pré-éclampsie modérée stable.

En revanche si la patiente présente un état tensionnel non équilibré, ou des facteurs de risques maternels ou fœtaux, la surveillance devra être effectuée en milieu hospitalier jusqu'à l'accouchement avec :

- un contrôle clinique quotidien
 - un bilan biologique 2 x / semaine
 - une surveillance échographique tous les 15 jours avec Doppler ombilical. Si le Doppler est anormal, un Doppler cérébral sera effectué 1 à 2 x / semaine. La fréquence de l'examen augmente en fonction de la sévérité du retard de croissance intra-utérin.
 - un enregistrement du RCF 2 x / jour
- (93) (93) (98)

b) Pré-éclampsie sévère

Dans le cadre d'une pré-éclampsie sévère, une surveillance continue hospitalière sera mise en place avec :

- un contrôle clinique quotidien à pluriquotidien en fonction de la sévérité de la maladie : monitoring permettant de contrôler la tension artérielle et la fréquence cardiaque / surveillance de la saturation en oxygène et la diurèse de la patiente, etc...
- un bilan biologique journalier à pluriquotidien
- la réalisation d'examens complémentaires en fonction des résultats cliniques : échographie cardiaque / pulmonaire / hépatique
- Il en est de même pour la surveillance fœtale avec une évaluation des mouvements actifs, du rythme cardiaque, une surveillance échographique et des Dopplers fœtaux. La surveillance sera d'autant plus rapprochée que le retard de croissance intra-utérin sera important.

(13) (109) (110)

IX) L'organisation du parcours de soins

IX.1) Intérêts

Suite à la pose du diagnostic d'HTA gravidique, la patiente devra s'inscrire dans un parcours de soins qui lui est propre, et qui est défini en fonction de la sévérité de sa pathologie. Ce parcours a pour but d'optimiser la prise en charge. Pour ce faire, un suivi coordonné est mis en place permettant de déceler au plus vite les éventuelles complications pouvant compromettre la grossesse. Les professionnels de santé intervenants dans ce protocole sont variés : médecin généraliste, sage-femme, gynécologue, obstétricien, gynécologue-obstétricien, spécialistes si nécessaire et pharmacien. On parle de prise en charge pluridisciplinaire. Selon la HAS, il est nécessaire que ce groupe d'intervenants soit restreint aux professionnels habilités. Ils devront travailler en collaboration et de manière coordonnée. C'est pourquoi, un coordinateur devra être désigné afin de faciliter l'organisation et la continuité des soins.

(94) (111)

IX.2) Choix de la maternité

a) Classification des maternités

À ce jour, il est important que les mères atteintes d'hypertension gestationnelle ou de pré-éclampsie soient orientées dans une maternité adéquate, en fonction des risques obstétricaux, foetaux, et maternels qu'elles présentent.

Les maternités sont classées en 3 niveaux qui les différencient sur les moyens de prise en charge pédiatrique qu'elles peuvent offrir. Les services de réanimation, de soins intensifs, et de soins continus pour adulte, ne font pas partie des critères de classement. Ils devront néanmoins être pris en considération dans le choix de la maternité chez les femmes à risque de complications, afin d'assurer une prise en charge optimale.

Le classement est le suivant :

- **maternité de grade I** : elles disposent d'une unité obstétrique composée de sages-femmes, obstétriciens, pédiatres, et anesthésistes réanimateurs. Elles permettent le dépistage des facteurs de risque de la grossesse, la prise en charge de l'accouchement et des actes de chirurgie abdomino-pelvienne, ainsi qu'un suivi des nouveau-nés.
- **Maternité de grade II** : elles disposent de la même unité obstétrique que les maternités de grade I. Leur différence se porte sur la présence d'une unité en soins de néonatalogie assurant la surveillance et les soins spécialisés des nouveau-nés à risque de complication, ou dont l'état se dégrade après la naissance. Certaines d'entre elles peuvent bénéficier d'un service de néonatalogie avec un secteur spécialisé en soins intensifs, on parlera alors de maternité de type II b. Les seuils de prise en charge sont de 32 SA et l'estimation d'un poids foetal supérieur à 1500 grammes à la naissance.
- **Maternité de grade III** : elles disposent quant à elles d'une unité obstétrique, en soins de néonatalogie avec soins intensifs, et d'une unité de réanimation néonatale. Elles prennent donc en charge les nouveau-nés ayant des risques vitaux importants. Il s'agit des grands prématurés et des grands hypotrophes. Les seuils de prise en charge sont définis environ autour de 32 SA, ou pour les enfants dont le poids de naissance présumé se situe en dessous de 1500 grammes.

b) Choix en fonction du contexte

Le choix de la maternité est effectué par le médecin ou l'équipe qui suit la femme enceinte.

Dans le cas d'une HTA gravidique bien contrôlée sans signe de pré-éclampsie, l'accouchement peut se faire dans n'importe quel type de maternité, du moment qu'un suivi maternel et fœtal adapté soit mis en place (clinique, biologique, échographique).

En revanche, en ce qui concerne l'HTA gravidique non équilibrée ou compliquée, ainsi que la pré-éclampsie, une prise en charge multidisciplinaire (cardiologue, obstétricien, néphrologue...) doit être effectuée dans une maternité de grade II ou III. Le choix s'effectuera en fonction du terme de la grossesse, de l'estimation du poids fœtal et du type de traitement antihypertenseur reçu. De plus, en vue des éventuelles complications maternelles pouvant survenir au cours de l'accouchement ou dans le post-partum, des plateaux techniques doivent être à proximité pour répondre aux éventuels besoins maternels (réanimation, soins intensifs adultes). Cette organisation des soins permet non seulement de limiter la morbidité et la mortalité fœtales mais également maternelles. (112) (93)

IX.3) Choix du coordinateur

En l'absence de signe d'hypertension artérielle sévère et de protéinurie, la prise en charge de l'HTA gestationnelle pourra se faire en ambulatoire, sous la coordination du médecin traitant durant les deux premiers trimestres. En revanche, à partir du 3^{ème} trimestre, ou en cas de complication, c'est à l'obstétricien d'assurer l'organisation du parcours de soins.

Face au diagnostic de pré-éclampsie, une hospitalisation sans délai s'impose sous la supervision de l'obstétricien. Cette démarche a pour but de rechercher les signes de sévérité via le bilan maternel et fœtal. De plus, elle prévient les complications en intégrant la patiente dans un réseau de soins en périnatalité, compte tenu du risque de prématurité et de la nécessité d'avoir recours à une unité de soins intensifs en néonatalogie. Si la pré-éclampsie évolue favorablement (pré-éclampsie modérée), un retour à domicile est envisageable sous contrôle strict et sous la responsabilité du gynécologue-obstétricien. Une hospitalisation à domicile (HAD) est alors proposée par les équipes. (111)

IX.4) Carnet de suivi

Le carnet de suivi « grossesse et hypertension artérielle » est suggéré par le consensus d'expert de la SFHTA. Il est destiné à toutes les femmes présentant une HTA chronique, un antécédent de pré-éclampsie, ou qui développent une HTA au cours de la grossesse. Remis à la patiente, il permet à cette dernière de présenter le carnet à tous les professionnels rencontrés, dans le but de tracer l'ensemble des consultations, des résultats biologiques, cliniques et examens. La décision de la poursuite ou de la modification du traitement antihypertenseur revient au coordinateur. Ce choix sera établi après analyse de la protéinurie et des chiffres tensionnels au cours de la consultation, mais également en fonction des comptes rendus des consultations établis dans le carnet de suivi par ses confrères. Il est alors amené à les informer de cette démarche via le carnet de suivi. Il s'agit donc d'un outil permettant d'établir une communication suffisante, sans retard, entre les professionnels de santé.

(94) (3) (111)

IX.5) Rôle du pharmacien au sein de ce parcours de soins

Le pharmacien a toute sa place au sein de ce parcours. En effet, il peut vérifier l'observance des traitements prescrits à la patiente, tout en se tenant informé de l'évolution de sa prise en charge. Ses connaissances pharmacologiques lui permettent de comprendre l'intérêt du traitement, afin d'en expliquer son importance à la maman. Le pharmacien détient également un rôle d'optimisation en veillant notamment à ce qu'il n'y ait pas d'interactions médicamenteuses, et / ou de contre-indications pouvant nuire à la bonne continuité du parcours de soins. Dans le cadre d'un projet d'allaitement, il vérifie la concordance du traitement avec le souhait maternel, dans l'intérêt de ne faire courir aucun risque iatrogène à l'enfant. Dans le post-partum il contrôle également la concordance de la méthode contraceptive à la suite du contexte pathologique.

En tant qu'acteur de proximité, il dispose d'un rôle d'écoute indispensable. Il informe et rassure les mamans face à leurs questions et leurs craintes vis-à-vis de l'évolution de la pathologie, de ses complications, et de leur prise en charge au sein du parcours de soins ambulatoires ou hospitaliers. Le pharmacien se doit donc d'avoir des connaissances actualisées sur la maladie, afin d'avoir un discours cohérent avec

les autres professionnels de santé.

Pour finir, le pharmacien détient un rôle d'éducation de la patiente sur :

- l'importance du respect du suivi de la pathologie tant au cours de la grossesse que dans le post-partum
- la bonne utilisation du tensiomètre huméral
- le fait de ne pas oublier le carnet de suivi au cours des consultations prénatales
- le bon usage des traitements, avec notamment une information sur les effets indésirables nécessitant un suivi maternel et / ou fœtal, ainsi que ceux nécessitant l'arrêt du traitement
- les signes d'alerte engendrant une consultation médicale, et le cas échéant la structure la mieux habilitée à sa prise en charge
- le rappel des règles hygiéno-diététiques et des conseils relatifs à son parcours de soin

Face à des signes évocateurs d'un déséquilibre tensionnel, et s'il le juge nécessaire, le pharmacien peut mesurer la tension artérielle de sa patiente avec son accord. L'acteur de proximité qu'il est, oriente ainsi la patiente au sein de ce parcours qui peut apparaître complexe au premier abord, tout en veillant à une prise en charge optimale. (94)

X) Le post-partum

X.1) Complications du post-partum

Les femmes ayant eu une HTA gravidique ou une pré-éclampsie au cours de leur grossesse doivent bénéficier d'une prise en charge adaptée dans leur post-partum. En effet, ces patientes ne sont pas à l'abri de déclencher une crise d'éclampsie, un HELLP syndrome ou un OAP dans les jours suivants la naissance. De plus, ces femmes présentent toujours un risque thromboembolique veineux important malgré la fin de la grossesse. On parle même de risque d'aggravation de la tension artérielle dans la première semaine du post-partum. Il est vrai que la fin de la grossesse met un terme à la cause de la pathologie, cependant il faut parfois plusieurs semaines pour que les chiffres tensionnels pathologiques ainsi que les dysfonctions viscérales

régressent. 40% des crises d'éclampsie surviennent dans les 48 h suivant la délivrance.

En effet, la pression artérielle augmente de manière physiologique dans le post-partum. Cela s'explique par les mouvements de résorption hydrosodée du secteur interstitiel vers le secteur vasculaire. L'accumulation d'eau et de sodium qui a eu lieu au cours de la grossesse s'élimine de manière rénale, afin de retrouver une pression artérielle physiologique. Cette normalisation de la tension artérielle peut parfois prendre du temps, 10 % des décès maternels liés à l'hypertension surviennent dans cette période, d'où l'importance de la surveillance. C'est pourquoi un traitement antihypertenseur est toujours maintenu au cours du post-partum avec surveillance étroite clinique et biologique (TA, fréquence cardiaque, diurèse, poids, transaminases, ...).

(13) (5) (10)

X.2) Les antihypertenseurs

Le traitement antihypertenseur débuté en anténatal est poursuivi dans le post-partum sous surveillance clinique et biologique. Il sera arrêté de manière progressive après normalisation des chiffres tensionnels. La poursuite de la voie IV est généralement maintenue pendant 24 heures dans la suite des formes sévères avant un relais par voie orale. Le choix de l'antihypertenseur en ante-partum est généralement guidé par le choix du projet d'allaitement, afin de pouvoir poursuivre la même molécule tout au long de la prise en charge. Les traitements à privilégier chez la femme allaitante sont les suivants :

- labétalol, propranolol
- nicardipine, nifédipine
- alpha-méthylidopa
- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion : bénazépril, captopril, énalapril, quinapril

Il s'agit de molécules dont le passage dans le lait maternel est faible, leur impact sur le nouveau-né est donc minime. Cependant, il est important de noter que si l'enfant est né de manière prématurée ou présente une insuffisance rénale, les IEC doivent être proscrits puisqu'ils peuvent à faible dose avoir un impact sur la fonction rénale. En effet, le faible poids de naissance ainsi que l'immaturation des systèmes d'excrétion peuvent entraîner un risque d'accumulation de ces produits.

Les pharmaciens d'officine peuvent se référer au CRAT pour vérifier la concordance du traitement avec le projet d'allaitement. L'absence de complication maternelle associée à un contrôle de la TA sous monothérapie laisse envisager pour la patiente un retour à domicile. Un contrôle tensionnel quotidien devra être mis en place. Le sevrage du traitement sera débuté après 48 h de normalisation de la tension artérielle. Cela peut prendre plusieurs semaines. En revanche, si le prescripteur doit avoir recours à plusieurs antihypertenseurs en association, ou à forte dose sur une durée de plus d'une semaine, une consultation cardiologique ou néphrologique doit être entreprise pour rechercher une autre étiologie.

(46) (3) (5)

X.3) Complications sur le long terme

De nombreuses études ont mis en évidence le rapport entre la pré-éclampsie et le pronostic maternel cardiovasculaire et rénal. En effet, la toxémie gravidique triple le risque de survenue d'HTA essentielle, double le risque de maladies coronaires et d'accidents vasculaires cérébraux, et multiplie par 4 le risque d'insuffisance cardiaque.

De même, une autre étude a pu mettre en évidence le risque d'insuffisance rénale chronique chez ces femmes. Ce risque est d'autant plus important que la pré-éclampsie est survenue de manière précoce et sévère.

L'existence de ces complications sur le long terme peut s'expliquer par la présence d'un terrain propice. En effet, la pré-éclampsie et les pathologies cardiovasculaires et rénales peuvent être favorisées par l'existence d'un syndrome métabolique ou d'une résistance à l'insuline. Il se pourrait alors que la toxémie gravidique soit une manifestation précoce d'un terrain pathologique associé à des maladies tardives. Mais il se peut aussi que la TA présente au cours de la pré-éclampsie endommage l'endothélium vasculaire et rénal, et soit par conséquent en partie responsable des conséquences sur le long terme. Les deux mécanismes peuvent donc coexister et expliquer ce pronostic.

Dans tous les cas, un suivi adapté sur le long terme doit avoir lieu chez ces femmes, et cela même en l'absence de symptôme ou de normalisation des chiffres tensionnels. C'est pourquoi une consultation d'information et d'annonce doit être programmée à distance de l'accouchement, afin d'informer les patientes des risques

sur le long terme et des mesures prises pour le suivi.

Une surveillance de la pression artérielle, de la créatinémie, de la protéinurie, devra être entreprise. Les facteurs de risque de maladies cardiovasculaires et rénales doivent être recherchés et traités. Un bilan étiologique de l'HTA pourra être entrepris si nécessaire, ainsi que la réalisation d'un bilan rénal et vasculaire 3 mois après l'accouchement dans le but de rechercher une pathologie sous-jacente : HTA chronique et / ou néphropathie. De plus, des mesures de prévention relatives aux règles hygiéno-diététiques doivent être abordées afin de prévenir toute maladie future. C'est le but de la consultation d'annonce, qui est établie afin d'insister sur le suivi multidisciplinaire sur le long terme, ainsi que sur l'importance des mesures de prévention.

(13) (113) (5)(10)

X.4) Contraception

En raison du risque de thrombose veineuse et artérielle présent dans les 6 premières semaines du post-partum, aucune contraception œstroprogestative ne peut être mise en place. En effet, la composante œstrogénique de ces dispositifs modifie les paramètres de la coagulation via la production d'angiotensinogène par le foie. L'œstrogène entraîne ainsi une hausse du risque de thrombose veineuse ou artérielle quelle que soit la voie utilisée. Cependant, même si la tension artérielle se normalise rapidement dans le post-partum, seule une contraception progestative peut être envisagée à partir du 21ème jour après l'accouchement (jour de reprise de l'ovulation). En effet, cette contraception ne modifie pas les paramètres métaboliques et vasculaires maternels de manière significative.

En revanche, si la tension artérielle n'est pas stabilisée au cours du post-partum, c'est une contraception non hormonale qui est recommandée.

(3) (114) (5) (94) (115)

X.5) les inhibiteurs de la lactation

Les dérivés de l'ergot de seigle utilisés dans la suppression de la lactation ne doivent pas être utilisés en cas d'hypertension induite par la grossesse. En effet, leur effet vasoconstricteur peut aggraver les troubles vasculaires. De plus, ces médicaments ne peuvent être prescrits que pour supprimer la lactation sous raison médicale (VIH maternel, décès néonatal), et non pour faire suite au souhait de la patiente de traiter

tout inconfort ou engorgement engendré par la montée laiteuse. (116) (27) (115)

X.6) Consultation préconceptionnelle

Le but de cette consultation est de réduire le risque de morbidité materno-foetale lors des prochaines grossesses. En effet, le risque de récurrence de l'HTA gestationnelle et de pré-éclampsie est élevé lors des grossesses ultérieures, d'autant plus si l'apparition de l'HTA fut précoce au cours de la première grossesse et a persisté au-delà des 5 semaines du post-partum. Cette consultation permettra ainsi :

- de contrôler la TA
- de préparer la future grossesse par adaptation du traitement antihypertenseur (s'il y a eu persistance de l'HTA au décours de la première grossesse)
- de discuter de l'utilité d'un traitement par aspirine à dose antiagrégante afin de prévenir le risque de pré-éclampsie
- de discuter de l'intervalle entre les grossesses. En effet, plusieurs études ont démontré qu'un intervalle long entre deux grossesses était responsable d'une hausse du risque de pré-éclampsie
- de mettre en place un suivi coordonné

(3) (115)

Partie III : Règles hygiéno-diététiques et autres
thérapeutiques en prévention

XI) Activité physique et repos

XI.1) En anténatal

La pratique d'activité physique (AP) a toujours été reconnue comme bienfaitrice pour les personnes à risque cardiovasculaire. Elle permet d'éviter non seulement la sédentarité, d'améliorer la fonction cardiaque, mais aussi de diminuer les résistances périphériques par sa fonction vasodilatatrice endothéliale. Sa pratique régulière et endurante exerce un effet hypotenseur chronique, et permet donc de réguler la tension du sujet.(113) Il n'est alors pas anodin de se poser la question de sa mise en place chez la femme enceinte dans la prévention de l'HTA sévère. On pourrait y voir un intérêt supplémentaire dans la prise en charge thérapeutique.

Par ailleurs, on sait que l'activité physique améliore la sensibilité à l'insuline, et diminue l'obésité chez les personnes, or ce sont des facteurs de risque de l'HTA gestationnelle. La pratique d'activité physique en prévention de la pathologie pourrait donc avoir un intérêt.

De plus, des études ont démontré que la pratique d'AP en début de grossesse diminuait de manière significative ou non le risque de pré-éclampsie par rapport aux femmes sédentaires. Le manque de significativité est généralement lié à la faiblesse des échantillons ou des courtes périodes de suivi. À l'inverse, certaines études n'ont montré aucun rôle protecteur de cette pratique sur le pronostic maternel et fœtal. Il en est de même pour la pratique préventive avant grossesse. L'avis sur ce sujet est donc largement controversé et peut mener à discussion. En effet, la pratique d'activité physique pourrait jouer sur plusieurs mécanismes physiopathologiques de l'HTA gravidique selon un article de Genest et al. D'après cet auteur, l'activité physique permettrait :

- de favoriser la croissance placentaire en créant un environnement hypoxique de courte durée. Le sang étant détourné vers les organes les plus sollicités tels que les muscles et la peau, les cellules endothéliales et trophoblastiques proliféreraient, permettant ainsi la création d'une surface d'échange plus

importante entre la mère et l'enfant. D'ailleurs, une étude a mis en évidence que les femmes entraînées avaient une plus grande surface placentaire vis-à-vis des femmes sédentaires. Une meilleure placentation permettrait ainsi de diminuer la sécrétion des médiateurs impliqués dans la pathologie, mais aussi de restaurer l'équilibre angiogénique par augmentation de la production de facteur de croissance.

- de stimuler les défenses antioxydantes de l'organisme, de diminuer la production d'espèces réactives de l'oxygène grâce à une augmentation du nombre de mitochondries musculaires, et une diminution de l'oxydation du fer impliqué dans la formation d'espèces réactives de l'oxygène. Le stress oxydatif est donc réduit par la pratique de l'activité physique.
- une amélioration de la fonction endothéliale par réduction des cytokines pro-inflammatoires, des espèces réactives de l'oxygène, et augmentation de la production de NO. La vasodilatation endothéliale prend alors le dessus sur la vasoconstriction.
- d'un point de vue immunitaire, l'activité physique permettrait non seulement de diminuer les médiateurs pro-inflammatoires, mais aussi d'augmenter les cytokines anti-inflammatoires. Les lésions endothéliales sont par conséquent diminuées.

Toutefois à ce jour, ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) ne recommande pas la pratique d'AP chez les femmes à risque. En effet, le manque d'études et les connaissances limitées sur la physiopathologie ne nous permettent pas d'élaborer des recommandations fiables en matière de prévention et de thérapeutique. De plus, certaines études de pratique sportive chez ces femmes ont eu des effets délétères.(118)

Selon la HAS, la pratique d'activité physique est contre-indiquée de manière absolue chez les femmes atteintes de pré-éclampsie, et de manière relative chez les femmes atteintes d'hypertension gestationnelle. Beaucoup d'études sont ainsi nécessaires pour déterminer le réel impact de l'AP. (119)

Aujourd'hui, c'est le repos qui est recommandé. On ne parle pas de repos strict alité mais d'une limitation des activités afin d'améliorer le pronostic maternel et fœtal (120). Cet effet a d'ailleurs été démontré au cours de plusieurs études

cochranes(121) (122). En effet, les femmes hypertendues ayant eu un peu de repos au cours de leur grossesse et ayant limité leurs activités avaient une réduction du risque d'HTA sévère et d'accouchement prématuré comparé aux femmes qui ont poursuivi leurs activités de routine. (117) Si une partie du repos s'effectue au lit, le décubitus latéral gauche est la position la plus favorable. En effet, par cette posture, l'utérus ne comprime pas la veine cave qui serait alors responsable d'une diminution du retour veineux entraînant une hypotension maternelle, et par conséquent une diminution de la perfusion utéro-placentaire.(48) De plus, selon une seconde étude le repos favoriserait une diminution du risque relatif de pré-éclampsie chez les femmes à risque ayant une PA normale(118). Ainsi, la restriction d'activité est traditionnellement préconisée chez les femmes atteintes d'HTA gravidique. Ce conseil repose sur de nombreuses études cas témoins, et sur l'observation que les femmes ayant une activité telle que la marche ont une tension artérielle systolique plus élevée que lorsqu'elles sont assises depuis un certain temps.

XI.2) En post-partum

Comme il a pu être vu précédemment, l'HTA gravidique et la pré-éclampsie sont des facteurs de risques cardiovasculaires majeurs chez la femme. La pratique d'activité physique en post-partum a alors tout son intérêt. Elle doit bien sûr être reprise de manière progressive suite à l'accord de l'équipe obstétricale et du médecin. Le délai de reprise variera également en fonction des conditions d'accouchement :

- 4 à 6 semaines après un accouchement par voie basse et si la cicatrisation est complète
- 8 à 10 semaines après un accouchement par césarienne

Cette pratique s'inscrit dans les règles hygiéno-diététiques prévues pour réduire le risque cardiovasculaire. En effet, l'activité physique régulière permet de réduire la sédentarité, de limiter la prise de poids ou de favoriser sa perte en cas d'obésité, de diminuer les lipides sanguins, le risque de diabète et d'hypertension artérielle.

Il faut rappeler aux patientes que l'activité physique ne se résume pas uniquement au sport. Il peut s'agir d'activités quotidiennes telles que la marche, monter des escaliers, pratiquer des activités ménagères, etc... Ces activités peuvent facilement s'intégrer dans la vie quotidienne en changeant quelques habitudes par exemple :

- garer sa voiture plus loin pour favoriser des petits trajets à pied plutôt qu'en

voiture

- monter les escaliers plutôt que prendre l'ascenseur ou les escalators
- promener ses animaux de compagnie / balade à pied sur son temps libre

Il est recommandé de pratiquer une activité physique au minimum 5 jours par semaine à la hauteur de 30 min par jour. L'idéal reste la pratique quotidienne à hauteur de 30 min. (119) (123)

XII) L'alimentation

XII.1) En anténatal

L'alimentation au cours de la grossesse doit être équilibrée pour éviter toute prise de poids excessive. Elle doit également respecter les mesures relatives à la listériose et / ou la toxoplasmose si la patiente n'est pas immunisée. Concernant l'apport de sel, on pourrait penser qu'un régime sans sel serait favorable pour contrôler l'hypertension artérielle en diminuant notamment la rétention hydrosodée que peut engendrer le sodium. Cependant, il n'en est rien. Il est d'ailleurs largement déconseillé de suivre un régime sans sel au cours de la grossesse, sous peine de diminuer la perfusion utéro-placentaire et entraîner par conséquent une ischémie.

XII.2) En post-partum

L'éducation de la patiente concernant le rôle de l'alimentation dans le post-partum est importante. En effet, on a pu voir précédemment que l'HTA gravidique et la pré-éclampsie sont à long terme des facteurs de risque d'hypertension artérielle chronique et de complications cardiovasculaires. Or, une alimentation équilibrée a toute sa place en matière de prévention face à ces risques. Pour cela, la patiente doit être « actrice » de sa santé, en changeant notamment ses habitudes de vie s'il y en a besoin. Pour prendre conscience de cette mesure, il existe la consultation d'annonce et d'information à distance de l'accouchement, mais il y a également le rôle du pharmacien qui peut rappeler ces règles hygiéno-diététiques au comptoir.

Le régime méditerranéen est le régime actuellement recommandé. Il permet non seulement de réduire le risque cardiovasculaire en prévention primaire ou

secondaire, mais également de contrôler ou de perdre du poids. À noter qu'un excès de poids est un facteur de risque de développer de l'HTA, ainsi que des maladies cardiovasculaires. En cas de surpoids ou d'obésité dans le post-partum, il convient de conseiller une perte de 5 à 10 % du poids, ce qui est suffisant pour abaisser le risque. C'est pourquoi l'alimentation équilibrée couplée à la pratique d'activité physique est essentielle en ce sens.

L'alimentation méditerranéenne est une alimentation hypocalorique, riche en fruits et légumes, en produits céréaliers, pauvre en sucre, qui privilégie les acides gras insaturés et limite les graisses animales au profit de protéines marines ou de viandes maigres. On ne restreint pas la quantité de lipides dans ce régime, on favorise ceux qui diminuent le LDL-cholestérol au détriment de ceux qui augmentent le risque athérogène.

Concernant les fruits et légumes, il est important selon le programme national de nutrition et santé (PNNS) de manger 5 portions de fruits et légumes par jour. En effet, ces aliments sont riches en potassium. Il s'agit d'un ion important dans le contrôle de la tension artérielle puisqu'il possède un effet antagoniste à celui du sodium. Les aliments riches en potassium permettent donc de diminuer la tension artérielle. Ils permettent également d'avoir un phénomène de satiété, de limiter l'absorption intestinale du cholestérol, et sont une source non négligeable d'antioxydants.

Pour le sodium, il est conseillé de limiter son apport. En effet, le sel se retrouve sous diverses formes au cours de notre alimentation. Pour pouvoir en diminuer la ration quotidienne il peut être donné plusieurs astuces aux patients :

- ne pas saler à la cuisson
- ne pas mettre la salière à table
- privilégier les épices pour donner du goût aux plats
- éviter les produits préparés qui sont souvent riches en sel, en lipides et en glucides
- favoriser les produits frais ou surgelés aux conserves ou aux produits déshydratés (soupes) qui contiennent beaucoup de sodium
- savoir lire les étiquettes des produits achetés en grande surface. À savoir que 400 mg de Na correspondent à 1 g de sel

- faire attention au sel présent sous forme de bicarbonate de sodium et non sous forme de chlorure de sodium (exemple des eaux pétillantes riches en sodium : Vichy St-Yorre/ Badoit/ Quézac/ Rozana)

En soi, la consommation de Na sur l'ensemble de la journée ne doit pas dépasser 5 g / jour. Il n'est pas interdit d'en utiliser, il convient juste d'en limiter la fréquence et la quantité d'aliments en contenant. Sachant que les aliments les plus riches en sodium sont la charcuterie, le fromage, le pain, les poissons fumés...

En ce qui concerne les lipides, le régime méditerranéen privilégie les acides gras insaturés qui réduisent le taux de LDL-cholestérol dans le sang. Parmi eux, on trouve les acides gras mono-insaturés présents notamment dans l'huile d'olive qui est un aliment phare de l'alimentation méditerranéenne. On retrouve également les acides gras polyinsaturés (huile de tournesol, huile de noix,...). Ces graisses sont à privilégier aux acides gras saturés qui sont athérogènes car augmentent le LDL-cholestérol. Il convient ainsi de privilégier des cuissons à l'huile d'olive, à la vapeur, au four, ou au grill, plutôt qu'en friture ou avec des matières grasses d'origine animale (comme le beurre). Les graisses saturées se retrouvent notamment dans certains produits laitiers (fromages, yaourts, crèmes, etc...), les viandes grasses, le beurre, les pâtisseries, les viennoiseries ou les gâteaux.

Parmi les acides gras polyinsaturés, on retrouve les oméga 3 qui ont un rôle essentiel en terme de prévention cardiovasculaire. On les recense dans l'huile de noix et les poissons gras de type saumon, sardines, anchois ou maquereaux. Il convient d'en manger deux fois par semaine selon le PNNS en raison de leurs propriétés. En effet, EPA (acide eicosapentaénoïque) et DHEA (acide docosahexaénoïque) sont des acides gras oméga 3 qui permettent de diminuer la concentration en triglycérides, de diminuer la tension artérielle, et d'augmenter modérément le HDL-cholestérol et le LDL-cholestérol. Ils ont également des propriétés antiagrégantes et anti-inflammatoires. Cet ensemble fait d'eux une part essentielle de l'alimentation.

(124) (125) (126) (127) (128) (129)

XIII) L'alcool

L'alcool est un facteur de risque de maladies cardiovasculaires. En effet, il s'agit d'un agent hypertenseur qui par son pouvoir vasoconstricteur augmente les résistances

vasculaires périphériques. De plus, il active le système sympathique et le SRAA. Il en résulte une hausse globale de la TA par augmentation générale des résistances périphériques et de la rétention hydrosodée. De surcroît, l'alcool est une source alimentaire riche en triglycérides. Or, une hypertriglycéridémie est responsable de surpoids et d'une diminution du bon cholestérol, soit du HDL-cholestérol(125). C'est pourquoi il est recommandé dans le post-partum d'en limiter la consommation afin d'éviter tout risque cardiovasculaire. En ce qui concerne la grossesse, l'alcool traverse le placenta de manière quasi intégrale, la concentration foétale avoisine donc la concentration sanguine de la mère. On parle donc de seuil zéro afin d'éviter tout effet irréversible sur le fœtus, pouvant aller du trouble du comportement, à des troubles du développement puisqu'il n'existe pas de dose seuil en deçà de laquelle l'enfant ne court pas un risque. Il en est de même pour une mère allaitante sachant que l'alcool passe dans le lait maternel. (126) (130)

XIV) Le tabac

Malgré l'effet « protecteur » assez paradoxal du tabagisme sur la physiopathologie de l'HTA gravidique, le tabac reste déconseillé chez la femme enceinte. En effet, selon une étude de 2015, le monoxyde de carbone (CO) serait à l'origine d'une diminution des facteurs anti-angiogéniques. Cependant, le CO est responsable d'hypoxie puisqu'il se fixe de manière préférentielle à l'hémoglobine par rapport à l'oxygène. La diminution de l'apport foetal en oxygène peut engendrer diverses complications comme un RCIU, une prématurité ou une mort foétale in utero. De plus, le tabac engendre une hausse de la pression artérielle qui se trouve déjà au-dessus des valeurs normales au cours de l'hypertension gravidique. Le sevrage tabagique reste ainsi bénéfique à tout stade de la grossesse, et il est donc largement conseillé pour la mère et le fœtus. Pour cela, les thérapies cognitivo-comportementales peuvent être proposées en première intention. Si la méthode non pharmacologique ne suffit pas et que la patiente est dépendante à la nicotine, une mise en place d'un traitement de substitution à la nicotine est envisageable et sera toujours préférable à la fumée de cigarette qui est plus nocive pour la mère et l'enfant.

Dans le post-partum, le tabac reste déconseillé tant pour ses effets néfastes pour l'enfant de façon passive ou via l'allaitement, que pour le risque cardiovasculaire maternel qu'il peut engendrer. En effet, la nicotine est une substance

sympathomimétique capable d'augmenter la fréquence cardiaque, et d'exercer un effet vasoconstricteur sur l'endothélium vasculaire. De plus, la cigarette possède de nombreux gaz oxydants qui contribuent eux aussi à la pathogenèse de maladies cardiovasculaires, via le processus inflammatoire, la dysfonction endothéliale, et l'augmentation de la coagulabilité sanguine. Le tabac reste un facteur de risque majeur de maladies cardiovasculaires, il est donc conseillé par prévention d'entamer un sevrage tabagique. Le pharmacien peut orienter la patiente dans cette démarche afin de l'accompagner au mieux dans son parcours de soins.

XV) Thérapeutiques recommandées en prévention

XV.1) Le calcium

Le calcium semble jouer un rôle au sein de la pathogenèse de la maladie. Plusieurs études ont mis en évidence un lien entre la pré-éclampsie et l'hypocalcémie. De plus, des pays comme le Guatemala ou l'Éthiopie ayant une alimentation riche en calcium ont une faible incidence en matière de toxémie gravidique et d'éclampsie. Se pose alors l'intérêt d'une supplémentation en calcium pour prévenir les complications de l'HTA gravidique.

D'un point de vue physiologique, une étude Pubmed datant de 2012 a établi un lien entre l'hormone parathyroïdienne (PTH) et l'aldostérone. La parathormone est une hormone hypercalcémiant, synthétisée par les glandes parathyroïdes en cas d'hypocalcémie. Ainsi, un faible apport en calcium stimule la synthèse de cette hormone responsable d'une augmentation de la sécrétion d'aldostérone par les surrénales (via une action directe et indirecte faisant appel au SRAA). En effet, au cours de cette étude, non seulement un faible apport augmentait la synthèse de PTH mais également de rénine. En somme, la hausse de PTH et de rénine entraîne une hausse du calcium intracellulaire, donnant lieu à une vasoconstriction générale et donc à une hypertension artérielle.

De plus, des études Cochrane ont démontré qu'une supplémentation à forte dose au cours de la grossesse était responsable d'une diminution de la survenue d'HTA gravidique, de pré-éclampsie, ainsi que d'accouchement prématuré. Les résultats de cette étude étaient statistiquement plus significatifs chez les femmes à haut risque et ayant un faible apport en calcium comparés à celles ayant un apport normal. De

même, une étude avec un apport inférieur à 1 g / jour (dose faible) a été effectuée, et confirme la diminution du risque d'HTA et de PE mais pas celui d'accouchement prématuré. Des études supplémentaires doivent être effectuées sur ce dosage, en raison des nombreux biais en matière de méthodologie ou de faiblesse de l'effectif.

En se basant sur ces données, l'OMS recommande aujourd'hui une supplémentation calcique de 1,5 à 2 g/ jour chez les femmes carencées et à haut risque. Des études supplémentaires devraient voir le jour afin de comparer les bienfaits d'une supplémentation alimentaire par rapport à une supplémentation thérapeutique. Cela permettrait ainsi de voir si une modification des habitudes alimentaires aurait le même impact. D'autres études doivent également voir le jour sur l'apport minimal efficace dans le but d'éviter tout effet indésirable. En effet, une hausse du taux de HELLP syndrome a vu le jour chez les patientes ayant reçu une forte dose de calcium. Toutefois, le nombre de femmes ayant présenté ces symptômes était faible. Ce processus peut s'expliquer selon l'étude Hofmeyr de 2007 par le fait que le calcium diminue davantage la tension artérielle au second trimestre, et non le processus pré-éclamptique, ce qui pourrait être à l'origine d'une découverte tardive de la toxémie gravidique. (131) (132) (133) (120)

XV.2) L'aspirine

L'aspirine est un anti-inflammatoire stéroïdien traditionnellement utilisé pour ses propriétés antipyrétiques et antalgiques. Elle est aujourd'hui beaucoup utilisée en prévention des pathologies vasculaires et notamment dans le domaine gynécologique en raison de ses propriétés antiagrégantes. En effet, nous avons pu voir précédemment au cours de la partie sur la physiopathologie, que l'HTA gravidique entraînait une dysfonction endothéliale, avec notamment un déséquilibre de la balance prostacycline / prostaglandine en faveur du thromboxane A2.

Il a été démontré qu'une prise journalière d'aspirine à faible dose permettait de rééquilibrer cette balance en faveur de la prostacycline. Cette action s'explique par son processus pharmacodynamique qui antagonise de manière préférentielle la cyclooxygénase 1 communément appelée COX1. Cette enzyme est une enzyme ubiquitaire responsable de la synthèse de thromboxane A2 à partir de l'acide arachidonique. Une fois l'aspirine transformée en acide salicylique, le principe actif se fixe sur le site catalytique de l'enzyme en acétylant une sérine, l'acide arachidonique ne pourra alors plus se lier au site catalytique et bloquera par

conséquent la synthèse de thromboxane A₂.

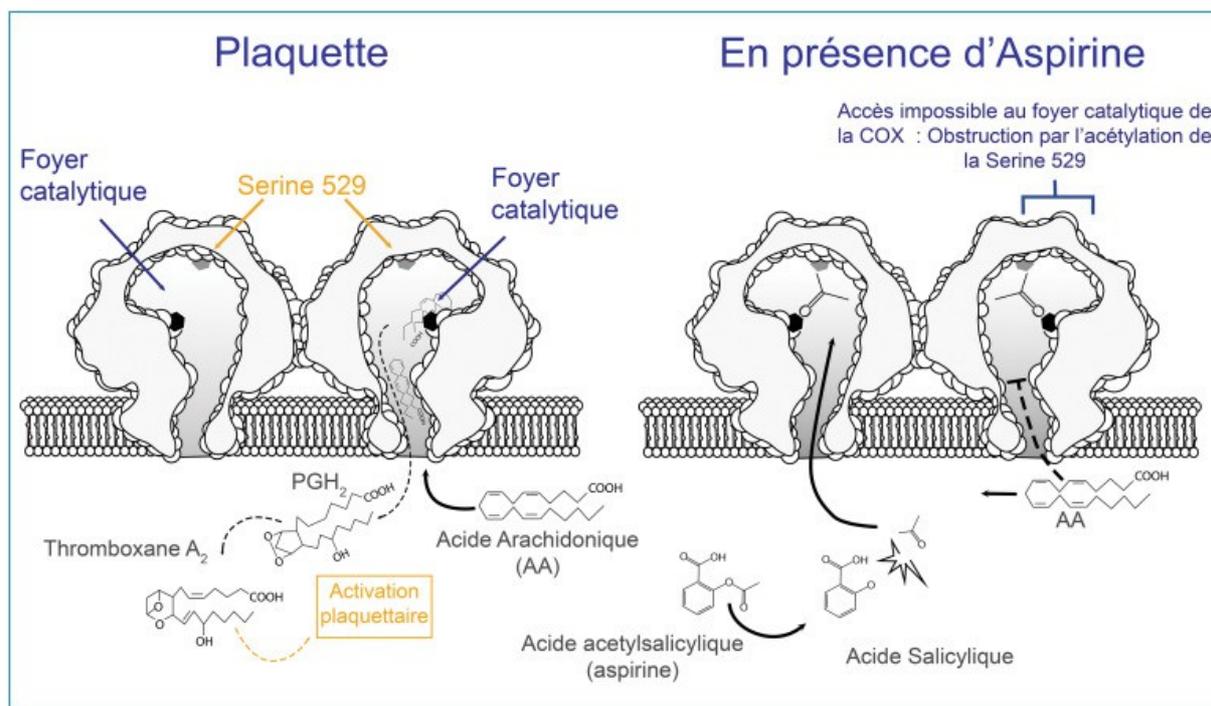


Figure 32 : Schéma représentant le mécanisme d'action de l'aspirine dans l'inhibition de l'agrégation plaquettaire (136)

La durée de son blocage est directement corrélée à la capacité des cellules à resynthétiser l'enzyme COX. Au niveau endothélial, on peut constater que le blocage de ces enzymes n'est pas très long en raison de la capacité de ces cellules à entreprendre la néosynthèse des enzymes. En revanche, les COX plaquettaires présentes sur des cellules anucléées sont inhibées de manière irréversible, pendant 7 à 10 jours ce qui correspond à la durée de vie des plaquettes. Ainsi, une prise quotidienne à faible dose sera responsable d'un blocage sur le long court de la synthèse du thromboxane A₂, molécule pro-agrégante et vasoconstrictrice, sans avoir d'impact sur la production de prostacycline. La vasodilatation systémique est par conséquent favorisée.

Par ailleurs, il a été démontré que l'aspirine inhibait la production de sFLT-1 permettant ainsi de favoriser l'angiogenèse. Elle améliorerait également la différenciation des trophoblastes tout en diminuant l'apoptose cellulaire.

Diverses études ont étudié l'impact de l'aspirine sur les patientes à haut risque de pré-éclampsie. Il a ainsi été démontré que la prise d'aspirine réduisait de manière significative le risque de pré-éclampsie chez les patientes ayant eu des antécédents

de la pathologie. En revanche, il n'y a pas eu de diminution significative en ce qui concerne la prévention primaire chez les patientes avec des facteurs de risque (ex : grossesse gémellaire, nulliparité, etc...). Il n'est donc pas recommandé aujourd'hui en France de traiter par aspirine les femmes enceintes en prévention primaire, mais uniquement en prévention secondaire. Le traitement doit être débuté le plus tôt possible avant la 20ème SA et poursuivi jusqu'à la 35ème SA. Selon la SFHTA, la dose recommandée oscille entre 75 et 160 mg / jour, une absence d'effet ayant été démontrée en dessous de 75 mg / jour. À noter que l'ANSM contre-indique l'usage des AINS chez la femme enceinte à partir du 6ème mois de grossesse, y compris pour l'aspirine, mais uniquement à des doses dépassant 100 mg / jour. Son efficacité semble soumise à un effet chronobiologique car selon les dernières études, la réduction de la prévalence de la pré-éclampsie est plus forte lorsque la prise s'effectue au soir ou au coucher par rapport au matin.

En ce qui concerne la sécurité d'emploi, l'usage de l'aspirine à faible dose au premier trimestre ne semble pas être associée à un risque tératogène. Cependant, la molécule traverse le placenta et serait ainsi responsable d'une diminution de l'agrégation plaquettaire foetale pouvant engendrer des complications hémorragiques (hémorragie cérébrale). Ces complications sont rares, et concerneraient davantage les prématurés puisque le traitement doit s'interrompre à la 35ème SA. Il n'a pas été relevé de fermeture prématurée du canal artériel ni de risque hémorragique pour la mère à ces doses. (136) (137) (138) (100) (131)

XVI) Autres thérapeutiques en étude dans la prévention de l'HTA gravidique et de la pré-éclampsie

XVI.1) La vitamine D

Une carence en vitamine D a été démontrée chez les femmes pré-éclamptiques. Apportée par l'alimentation ou le soleil, cette vitamine est hydroxylée au niveau du foie pour ensuite être transformée en calcitriol grâce à l'enzyme 1 alpha hydroxylase rénale et placentaire. Le calcitriol est le métabolite actif de la vitamine D. En dehors de ses propriétés phosphocalciques, la vitamine D joue un rôle dans le contrôle auto-immun de l'invasion trophoblastique, ainsi que sur l'angiogenèse et le «contrôle de la tension artérielle par répression du gène de la rénine». Or, le calcitriol

se trouve déficitaire chez les femmes atteintes de la pathologie, ceci s'explique par une diminution de l'activité de l'enzyme placentaire, qui peut être d'autant plus accentuée par une carence en apport de vitamine D, précurseur du métabolite actif. De plus, il a été constaté que la pré-éclampsie touchait davantage les personnes à peaux noires qui sont généralement carencées en vitamine D. Ces constatations laisseraient sous-entendre qu'une supplémentation pourrait être bénéfique chez les patientes à risque. Des études ont mis en évidence qu'une carence était responsable de pré-éclampsie sévère. Cependant, l'échantillon utilisé au cours de ces études portait sur des femmes non à risque de développer une toxémie gravidique. Des études contradictoires ont vu le jour. Une étude comparant la supplémentation en vitamine D par rapport à un groupe témoin n'a pas mis en évidence une diminution du risque. Cependant, une étude comparative portant sur une supplémentation en calcium et en vitamine D a mis en évidence une diminution de moitié du risque de pré-éclampsie. Aucune étude comparant la supplémentation en calcium et vitamine D par rapport à une supplémentation calcique n'a vu le jour. On ne peut donc pas savoir si cet effet est dépendant de l'association ou uniquement de la vitamine D. La supplémentation en vitamine D n'est aujourd'hui pas recommandée en prévention des complications de la pathologie. Cependant, au vu des connaissances littéraires dont nous disposons, d'autres études doivent être mises en place, cette fois ci sur des populations à risque avec de forts effectifs, afin d'établir un lien de causalité sans présence de biais. (131) (134) (135)

XVI.2) Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM)

Les HBPM sont des traitements anticoagulants, prescrits en traitement curatif ou en prévention des affections thrombo-emboliques. Ces molécules ne passent pas la barrière placentaire et ne sont pas sécrétées dans le lait maternel, ce qui permet d'éviter l'exposition de l'enfant à ce médicament.

Des études in vivo et in vitro ont cependant mis en évidence d'autres vertus potentielles de cette thérapeutique : propriétés anti-inflammatoires, immunomodulatrices, et angiogéniques. En effet, au cours d'études in vitro étudiant des explants de villosités placentaires, on a pu remarquer que l'HBPM favorisait l'angiogenèse qui est pourtant défectueuse dans la pré-éclampsie. De plus, une augmentation de la concentration de PIGF a été mise en évidence au niveau

sérique, au cours des grossesses à risque de thromboses. Cette augmentation a été confirmée par un essai randomisé effectué sur des femmes à haut risque de pré-éclampsie. Néanmoins, certaines études démontrent une absence d'invasion trophoblastique pour des doses d'héparine thérapeutiques et non préventives. L'intérêt de cette molécule dans la prévention de la pré-éclampsie a ainsi été mis en lumière, les HBPM pourraient en effet prévenir les complications de la grossesse liées à une mauvaise placentation (pré-éclampsie / RCIU / HRP, etc...), tout en améliorant la perfusion placentaire grâce à son action anticoagulante, la thrombose faisant partie de la physiopathologie de la maladie.

De nombreuses études ont vu le jour : les premiers résultats étaient encourageants puisqu'il a été démontré que l'HBPM réduisait l'incidence de la toxémie gravidique et de ses complications. Néanmoins, la plupart de ces études ont été faites sur de faibles effectifs, ne permettant pas de tirer de conclusions fiables. De plus, tous les essais réalisés n'ont pas mis en évidence l'action préventive de l'HBPM, ce qui pourrait s'expliquer par la grande hétérogénéité des études.

Une méta-analyse portant sur 6 essais (848 femmes) a mis en évidence une réduction de l'incidence d'un critère composite chez les patientes traitées par HBPM : présence de PE, poids fœtal < 10e percentile, décès fœtal après la 20SA, décollement placentaire. Cependant, en effectuant une méta-analyse des données individuelles des patientes, aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence.

Une méta-analyse plus récente a alors été mise en place. Cette dernière regroupe 15 essais, soit 2795 patientes, ce qui représente un effectif plus conséquent pour une étude statistique. Les critères d'admission des essais étaient portés sur des études randomisées comparant le traitement par HBPM chez des femmes à haut risque par rapport à un groupe témoin. Les femmes à haut risque sont définies par la présence d'antécédents de pré-éclampsie, ou de RCIU, de mort fœtale ou de risque élevé après dépistage de pré-éclampsie au premier trimestre.

Une réduction de l'incidence de la toxémie gravidique a été mise en évidence de manière plus importante chez les patientes traitées avant 16 SA. Ce résultat conforte le rôle hypothétique de l'HBPM dans l'angiogenèse placentaire. Une synergie d'action a été démontrée lors d'une étude de sous-groupe associant l'HBPM et l'aspirine avant 16 SA : une diminution plus importante de la pathologie a été

constatée par rapport au groupe témoin traité par de l'aspirine seule et à faible dose. D'autres études doivent être menées afin de confirmer ou non le pouvoir prophylactique de cette thérapeutique, en raison des nombreux biais que comporte cette méta-analyse. Il est vrai qu'il existe une grande hétérogénéité vis-à-vis de la population ciblée, les études peuvent également être faussées par l'impossibilité de la mise en aveugle (en raison de la pratique d'injection), par le manque d'observance de certaines patientes, l'absence d'ajustement des doses d'héparines en fonction des niveaux de facteurs anti Xa dans les études de la méta-analyse, ou le manque de résultats probants de l'HBPM sur certains sous-groupes d'étude à haut risque de pré-éclampsie. Bien que l'héparine soit sans effet nocif pour le fœtus, la mère peut être soumise à certains effets indésirables tels que :

- une réaction allergique
- un hématome / une douleur / la présence de nodules ou d'œdèmes au site d'injection
- un risque d'hémorragie / de saignement peropératoire
- la présence de complications lors de la pose de la rachianesthésie ou de la péridurale
- une thrombopénie induite par l'héparine
- de rares cas d'ostéoporose pour des traitements prolongés (plus de 3 mois)

En conclusion, des recherches supplémentaires devraient avoir lieu pour comprendre les différences significatives dans les sous-groupes de patientes, afin de pouvoir cibler précisément la population visée par cette mesure prophylactique, mais également afin d'avoir des résultats fiables avant de pouvoir recommander son utilisation de manière générale en France.

(131) (139) (140) (113)

XVI.3) Les antioxydants : vitamines C et E

Le stress oxydant joue un rôle important au sein de la physiopathologie de l'HTA gravidique. Même si tous les mécanismes étiologiques ne sont pas clairement élucidés, il a été démontré que l'hypoxie issue du défaut d'invasion trophoblastique était responsable d'un stress oxydatif, avec libération d'espèces réactives de

l'oxygène (ROS) et de lipides oxydés. Ces espèces oxydantes sont potentiellement toxiques pour les organismes cellulaires, elles sont responsables d'une altération des cellules placentaires et endothéliales, ainsi que d'une hausse du processus inflammatoire. Le stress oxydant serait d'ailleurs la cause et la conséquence de l'inflammation à l'origine de la dysfonction endothéliale, car non seulement il entame le processus inflammatoire, mais les ROS sont produites en grande quantité par les polynucléaires neutrophiles activés. En parallèle, il a été mis en évidence une diminution des espèces antioxydantes chez les femmes pré-éclamptiques telles que la vitamine C et E. Ces vitamines ont une action sur le métabolisme cellulaire puisque la vitamine C est capable de capter les radicaux libres, et que la vitamine E empêche la formation de peroxydes lipidiques. Les antioxydants jouent ainsi un rôle essentiel au sein de la protection cellulaire. Leur carence au cours de la pathologie peut donc amener à envisager une supplémentation préventive. De 1948 à 2005, plusieurs études concernant l'apport d'antioxydants ont mis en évidence une réduction de la pré-éclampsie chez les femmes enceintes à risque. Cependant, ces résultats ont été largement controversés au cours d'études randomisées plus récentes. Aucune différence sur l'incidence de l'HTA gravidique et de la pré-éclampsie n'a été rapportée au cours de ces essais. Par conséquent, l'OMS ne recommande pas de supplémentation vitaminique (vitamine C et E) seule ou associée, dans la prévention de la pathologie et de ses complications. (120) (141) (142) (131)

XVI.4) Autres oligoéléments au pouvoir antioxydant :

a) Le zinc

L'usage du zinc dans la prévention de la pré-éclampsie est largement controversé. Selon les hypothèses émises, le zinc serait un oligo-élément antioxydant capable de limiter le stress oxydatif en équilibrant la balance antioxydants / oxydants. Il pourrait également servir de substrat ou de cofacteur nécessaire à l'activation d'enzymes antioxydantes telles que la superoxyde dismutase (SOD). Une carence en zinc pourrait ainsi engendrer un stress oxydatif, et donc une peroxydation lipidique responsable de la dysfonction endothéliale et de l'état inflammatoire caractéristique de la pathologie.

Plusieurs études ont été conduites afin d'essayer d'établir un lien entre le zinc et

l'incidence de la pré-éclampsie. Les résultats ont été contradictoires. Certaines études ont démontré une carence significative en cet oligo-élément chez les patientes touchées par la toxémie gravidique par rapport à un groupe témoin (grossesse normale en bonne santé), alors que dans d'autres, aucune différence significative n'a été mise en évidence au sein des deux groupes. Au contraire, d'autres résultats évoquent une hausse du zinc sérique chez les patientes pré-éclampsiques par rapport aux grossesses physiologiques. Ces différences peuvent s'expliquer par la faiblesse des effectifs, mais aussi par l'apport nutritionnel qui varie d'un pays à l'autre, ainsi que d'une personne à une autre. Une méta-analyse a ainsi été effectuée afin d'évaluer le lien entre le taux de zinc sérique et la pathologie. Une diminution significative a été observée chez les femmes pré-éclampsiques par rapport au groupe témoin. En revanche, aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les pré-éclampsies modérées et sévères. Cette méta-analyse comporte certains biais, notamment sur les techniques de dosage qui sont variables. Les recherches devraient ainsi être étayées sur ce sujet au vu des données littéraires contradictoires, et des biais de la méta-analyse, afin de confirmer ou non l'usage de cette thérapeutique. (143) (144)

b) le sélénium

Oligoélément antioxydant, le sélénium pourrait avoir un rôle dans la prévention de la pré-éclampsie pour les mêmes raisons qui ont pu être citées précédemment (lutter contre le stress oxydatif). Une carence en sélénium a pu être mise en évidence chez les femmes atteintes de toxémie gravidique comparées à un groupe témoin de femmes ayant une grossesse normale. Une étude randomisée en double aveugle a mis en évidence une réduction de la pré-éclampsie chez les femmes ayant bénéficié de la supplémentation en sélénium, à hauteur de 100 µg/ jour, du premier trimestre jusqu'à la délivrance. Une seconde étude au Royaume-Uni a analysé la relation entre la supplémentation en sélénium et le taux de sFLT-1. Une diminution du taux de facteurs anti-angiogéniques a été mise en évidence chez les femmes traitées par rapport au groupe placebo. Les études sont cependant effectuées sur de faibles effectifs, mais les résultats laissent espérer un avenir encourageant pour la supplémentation en sélénium dans la prévention de la pré-éclampsie.

(145) (146) (142)

XVI.5) Supplémentation en magnésium

Le manque d'études de qualité ne nous permet pas aujourd'hui d'établir de lien possible entre les effets bénéfiques de la supplémentation en magnésium, et la prévention de l'HTA gestationnelle et / ou de la pré-éclampsie. Des essais ont été effectués mais les résultats sont contradictoires. Une étude a démontré un lien entre la faible magnésémie et l'incidence de la pré-éclampsie. Cependant, seulement 1 % de tout le magnésium est mesurable dans le sang, l'ion est principalement intracellulaire, et une carence en magnésium est difficile à mettre en évidence en sachant que le taux sanguin ne diminue qu'en cas de carence sévère. Une autre étude a mis en évidence une corrélation positive entre la sécrétion urinaire en calcium et en magnésium au début de la gestation, et une hausse de la PAD en fin de grossesse. Les femmes répondant à ces critères seraient donc à risque de développer une hypertension gestationnelle, et donc une pré-éclampsie. Une étude randomisée incluant ces femmes a mis en évidence un rôle potentiel du magnésium dans la prévention des troubles hypertensifs de la grossesse, puisque la PAD était significativement plus faible dans le groupe ayant eu la supplémentation par rapport au groupe placebo. Ces résultats pourraient suggérer que le magnésium soit impliqué dans la régulation de la TA. Cependant, une méta-analyse regroupant les femmes enceintes en bonne santé n'a pas montré de différence significative sur les chiffres tensionnels entre le groupe placebo et celui ayant reçu la supplémentation. On pourrait ainsi se poser la question d'un intérêt potentiel de l'ion chez les femmes carencées comme cela a pu être mis en évidence avec le calcium, ce qui pourrait notamment expliquer ces résultats. De plus, l'incidence de la PE est plus forte dans les pays en voie de développement comparés aux pays développés, ce qui suggère un rôle des facteurs environnementaux dans la survenue de la pathologie (ex de la nutrition). Néanmoins, une étude randomisée portée sur des femmes à faible revenu n'a démontré aucune différence significative sur l'incidence de la pré-éclampsie entre le groupe traité et placebo. De nombreux biais ont été relevés au cours des études : faible effectif, variation des définitions de la pré-éclampsie d'une étude à l'autre, difficulté à mettre en place un groupe placebo en raison de la prise de comprimés multivitaminiques par les femmes enceintes, difficultés de mise en évidence d'une carence en magnésium, etc... D'autres études de meilleure qualité doivent voir le jour chez une population à risque, afin de démontrer un lien entre le taux de magnésium et la survenue de pathologies hypertensives au cours de la

grossesse. (147) (148)

XVI.6) Le monoxyde d'azote

Le monoxyde d'azote (NO) est une substance vasodilatatrice artérielle et anti-agrégante, intervenant dans l'adaptation vasculaire physiologique maternelle de la grossesse. Il a ainsi un rôle important dans la perfusion placentaire, mais également dans la mise en place de la placentation, puisque les facteurs de croissance tels que le VEGF et PIGF ont la capacité d'augmenter l'activité de la nitric oxide synthase, NOS (enzyme responsable de la synthèse de NO). En outre, il a été mis en évidence que les cytotrophoblastes extra-villeux produisent du NO lors du remodelage des artères utérines, afin de créer un système à faible résistance assurant la perfusion fœtale.

Une diminution de sa biodisponibilité a été mise en évidence chez les femmes pré-éclampsiques. Le monoxyde d'azote semble ainsi jouer un rôle dans la pathogenèse de la toxémie gravidique. Deux hypothèses pourraient expliquer ceci :

- une diminution de la L-arginine, acide aminé précurseur du NO
- une hausse des inhibiteurs de la NOS

Par ailleurs, le stress oxydant engendré au niveau endothélial a de multiples conséquences : il est responsable d'une diminution de la biodisponibilité du monoxyde d'azote, d'une augmentation de la perméabilité capillaire et de l'activation de la coagulation.

Le monoxyde d'azote et la L-arginine pourraient ainsi avoir un effet préventif sur la pré-éclampsie et l'apparition de ses complications. Les preuves cliniques d'efficacité font cependant défaut. Quatre études rassemblées en une méta-analyse ont évalué l'effet d'un donneur de NO, le trinitrate de glycéryle, par voie transdermique à la dose de 5 à 10 mg, ou de la L-arginine chez les femmes à risque, en comparaison avec un groupe témoin recevant un placebo ou n'ayant pas subi d'intervention. Aucun effet sur la prévention de la pré-éclampsie n'a été mis en évidence. Une intolérance maternelle au traitement a néanmoins été remarquée. En effet, les patientes recevant de forte dose se sont plaintes de maux de tête violents, les poussant à arrêter la thérapeutique. De même, les effets indésirables de L-arginine ont conduit à une intolérance digestive avec notamment la présence de diarrhée. Les données sur la sécurité d'emploi de ces deux thérapeutiques restent limitées concernant leur

usage au cours de la grossesse, ainsi que leurs conséquences sur le fœtus. Une étude plus récente datant de 2011, met en avant une diminution de l'incidence de la pré-éclampsie chez les patientes ayant un antécédent, et qui ont suivi un traitement prophylactique composé d'antioxydants et de L-arginine de la 14^{ème} à la 32^{ème} SA. Or, les antioxydants seuls ne permettent pas de réduire l'incidence de la pathologie, et l'évaluation de l'apport de la L-arginine seule n'a pas été étudié au cours de l'étude. Se pose alors la question d'une éventuelle introduction trop tardive de donneur de NO au cours des études de la méta-analyse, pouvant expliquer cette différence. Dernièrement, une étude de 2015 a montré une diminution de l'incidence de la pré-éclampsie chez les primipares de moins de 20 ans recevant du NO par voie vaginale. Néanmoins, l'échantillon n'est pas représentatif de la population ciblée, des études sur population générale doivent être menées afin d'affirmer le rôle potentiellement prophylactique que pourrait avoir le NO. Des preuves fiables doivent être établies tant sur la sécurité que sur l'efficacité, avant une utilisation en pratique courante. Les donneurs de NO ne sont ainsi pas recommandés actuellement en prévention. (141) (131) (149) (150)

XVI.7) Les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5

Des études sur l'utilisation d'inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 ont été entreprises et sont pour certaines encore en cours de réalisation. Ces médicaments utilisés dans les troubles de la fonction érectile et dans l'hypertension artérielle pulmonaire, inhibent une enzyme responsable de la dégradation de GMP cyclique, second messenger du NO. Une augmentation de la concentration du GMPc permet ainsi de potentialiser l'effet du NO et donc la vasodilatation. Les études ont démontré que les mères prenant du sildénafil avaient une réduction de l'indice de pulsatilité au niveau des artères utérines et ombilicales au bout de quelques heures. Aucun effet tératogène n'a été observé au cours des études animales. Néanmoins, le sildénafil est capable de traverser le placenta et ainsi d'engendrer des effets indésirables fœtaux sur le long terme. La tolérance maternelle peut également poser problème, le profil des effets indésirables étant le suivant : bouffées vasomotrices, céphalées, vertiges, congestion nasale, dyspepsie, trouble de la vue, etc... Des études supplémentaires doivent être conduites pour étayer les données à ce sujet et valider la sécurité clinique et l'efficacité d'une telle molécule. (149) (151)

XVI.8) Les statines

Les statines sont des médicaments hypolipémiants couramment utilisées pour diminuer le LDL-cholestérol. Elles inhibent l'HMG- CoA responsable de la synthèse du LDL-cholestérol afin de prévenir la morbidité et la mortalité cardiovasculaires. Cependant, d'autres propriétés biologiques en font un médicament potentiel pour le traitement et la prévention de la pré-éclampsie. En effet, en plus de leur action sur le métabolisme lipidique, les statines disposent de propriétés anti-inflammatoires, angiogéniques, et améliorent la dysfonction endothéliale. La pravastatine est la molécule la plus étudiée, en raison de son caractère hydrophile qui limite son passage à travers la barrière placentaire, et donc protège in utero le fœtus de l'exposition médicamenteuse. Aucun effet indésirable fœtal n'a été mis en évidence au cours des études. En revanche, une diminution du sFLT-1 a été remarquée à plusieurs reprises au cours d'essais cliniques sur des femmes pré-éclamptiques ou à risque de pré-éclampsie comparées à un groupe témoin, ainsi qu'au cours d'études ex-vivo sur des explants placentaires. Une augmentation du taux de PIGF, facteur angiogénique, a également été mise en évidence sous statines. Son action sur la réduction de la TA reste controversée en raison des résultats contradictoires. Néanmoins, une étude a mis en évidence une régulation positive de l'oxyde nitrique synthase endothéliale eNOS, ce qui favorise la production de NO et donc atténue la dysfonction endothéliale.

Qui plus est, dans l'étude de Lefkou de 2017 portant sur l'ajout de pravastatine chez des femmes touchées par le syndrome des antiphospholipides suivant un traitement conventionnel par héparine et aspirine, la prise de statine a été initiée après le début de la pré-éclampsie ou du RCIU diagnostiqué. L'ajout de cette thérapeutique a permis de repousser le terme de la grossesse, d'améliorer la tension artérielle maternelle ainsi que le débit sanguin utérin par rapport au groupe n'ayant pas reçu la molécule d'intérêt. La pravastatine serait alors une perspective thérapeutique d'avenir pour limiter le déséquilibre angiogénique à l'origine de la pathologie, tout en limitant la dysfonction vasculaire, ce qui permettrait en parallèle de diminuer le risque de RCIU. À noter qu'à ce jour, les statines sont contre-indiquées au cours de la grossesse, le traitement d'hypercholestérolémie peut dans la plupart des cas être différé après l'accouchement vu qu'il ne constitue pas une urgence thérapeutique.

(10) (151) (140) (152)

XVI.9) L'ail

L'ail, appelé également *allium sativum*, de la famille des Alliaceae, est une plante qui a suscité beaucoup d'intérêt en raison de ses propriétés. En effet, au cours de diverses études, il a pu être mis en évidence que l'ail avait la capacité de diminuer la tension artérielle (par augmentation de la production endothéliale de NO, et une possible action inhibitrice sur l'enzyme de conversion de l'angiotensine). Il serait également en mesure d'inhiber l'agrégation plaquettaire et de diminuer le stress oxydatif, d'où son intérêt potentiel dans la prévention de la pré-éclampsie. Un essai randomisé de qualité incertaine établi sur un petit effectif (100 patientes), n'a cependant pas démontré de différence dans la survenue de l'hypertension artérielle gravidique et de la pré-éclampsie chez les femmes à risque, recevant des comprimés d'ail par rapport au placebo. De plus, la littérature expose des résultats contradictoires quant à son utilisation comme agent hypotenseur. Dans les essais reflétant un effet positif du complément alimentaire sur la TA, l'efficacité reste modeste. L'hétérogénéité des résultats pourrait s'expliquer par la grande variété de préparations à base d'ail disponibles, et ayant une biodisponibilité en principe actif différente. En effet, l'activité biologique des substances actives dépend de la forme d'administration du complément.

L'allicine serait un des principaux principes actifs responsables des propriétés de l'ail. Néanmoins, il s'agit d'un composé instable dont la synthèse dépend de l'allinase (enzyme présente dans les gousses d'ail), qui catalyse la transformation de l'alliine en allicine. L'altération de l'enzyme ou de l'alliine / allicine au cours des préparations peut compromettre les propriétés biologiques et donc expliquer les différences d'efficacité. De plus, l'allinase est sensible à la chaleur et est inhibée par le suc gastrique.

Concernant la tolérance maternelle, certains effets indésirables peuvent survenir en fonction de la consommation :

- haleine caractéristique en raison de la formation de composés soufrés à partir de l'allicine
- allergie
- troubles digestifs : ballonnements, nausées, diarrhées
- risque de saignement / hémorragie en raison de sa propriété antiagrégante,

dont une partie pourrait être irréversible, d'où la recommandation de l'EMA d'arrêter le complément alimentaire 7 jours avant une intervention .

D'autres essais devraient être menés sur de plus grands échantillons, afin de vérifier l'efficacité, et l'innocuité de l'ail chez la femme enceinte, en fonction du dosage et de la forme de consommation. (153) (154) (155)

XVII)La phytothérapie

Bien que l'usage de la phytothérapie soit de plus en plus courant de nos jours, son utilisation n'est pas sans danger. Les composés actifs extraits des plantes sont des produits chimiques similaires aux médicaments utilisés en thérapeutique. Ils ne sont pas dépourvus de potentiels effets indésirables pouvant altérer l'état de santé. Par ailleurs, l'usage de compléments alimentaires sans accord médical n'est pas conseillé au cours d'une grossesse, en raison du manque d'étude dont nous disposons sur son innocuité. Certaines plantes médicinales sont connues pour leur effet sur la TA telles que les feuilles d'olivier, l'aubépine, l'ail. Leur utilisation reste cependant déconseillée chez les femmes enceintes en complément de leur prise en charge. (156)

Conclusion :

L'hypertension artérielle gravidique est une maladie liée à un défaut d'invasion trophoblastique ne permettant pas une bonne mise en place de la placentation. Il en résulte alors une vasoconstriction artérielle (issue de la dysfonction endothéliale), responsable de troubles hypertensifs chez la mère, et d'une mauvaise perfusion utero-placentaire chez le fœtus. Cette pathologie peut entraîner des complications maternelles pouvant aller de la simple hausse de la tension artérielle, à la pré-éclampsie, au HELLP syndrome et même jusqu'à l'apparition de phases convulsives caractéristiques de l'éclampsie. D'un point de vue fœtal, les risques encourus sont liés à la carence en nutriments et en oxygène en raison de la mauvaise perfusion. Un risque de retard de croissance intra-utérin, de mort in utéro ou de prématurité peut alors venir compromettre le pronostic néonatal. L'HTA gravidique est une complication fréquente de la grossesse qu'il ne faut pas négliger. Une prise en charge précoce et multidisciplinaire permet de limiter les risques. La surveillance rapprochée détient un rôle primordial dans la prise en charge des troubles hypertensifs, puisqu'elle permet de diagnostiquer rapidement toute évolution et donc d'optimiser le délai de prise en charge, induisant une hausse de l'espérance de vie materno-foetale. Les règles hygiéno-diététiques restent le traitement de première intention dans le cadre des formes légères à modérées, mais peuvent parfois être supplémentées par des traitements antihypertenseurs dans les formes plus compliquées. Néanmoins, ces traitements ne sont que symptomatiques, le seul traitement curatif validé à ce jour est l'interruption de la grossesse. Des protocoles particuliers seront ainsi mis en place afin de permettre la prolongation de la grossesse sans compromettre la santé maternelle. Le but étant d'augmenter la survie maternelle et foetale / néonatale en contrôlant l'hypertension, tout en diminuant les risques liés à la prématurité. Le pharmacien a tout à fait sa place au sein de ce parcours de soins. Étant un acteur de proximité, il est à même de rencontrer cette pathologie au comptoir dans le cadre de la prise en charge ambulatoire des formes légères à modérées, ou lors du retour à domicile dans le post-partum. Le pharmacien se doit d'éduquer la patiente à la surveillance des signaux d'alarmes, à l'automesure de la tension artérielle, ainsi qu'à la régularité des bilans biologiques et consultations prénatales. Il peut optimiser le parcours de soins en veillant à l'absence de contre-indications, interactions, ou de prescription inadéquate pouvant compromettre

l'observance. Ses connaissances sur la prise en charge et la physiopathologie peuvent lui permettre d'apporter une information cohérente à la maman quant à l'évolution possible de la pathologie, et à la prise en charge hospitalière qui est souvent source de stress. Le post-partum est également une étape clé où la vigilance ne doit pas être relâchée, en raison du risque potentiel de développer une maladie cardiovasculaire. Des conseils de prévention pourront alors être prodigués, afin de limiter les facteurs de risque et d'anticiper au mieux la survenue d'une future grossesse, le risque de récurrence étant important.

En somme, il est essentiel que tout professionnel de santé ait des connaissances actualisées sur la physiopathologie, la prise en charge, la prévention, et les éventuelles avancées thérapeutiques, dans le but d'optimiser le parcours de soins et d'apporter une information claire et cohérente.

Annexe I :



INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

Avril 2015

Nicardipine par voie intraveineuse : modifications des indications, des modalités d'utilisation et des conditions de prescription et de délivrance

Information destinée aux médecins urgentistes, médecins SAMU, anesthésistes-réanimateurs, cardiologues, gynécologues-obstétriciens et pharmaciens hospitaliers.

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

En accord avec l'Agence européenne du médicament (EMA) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), Aguettant, Arrow et Novartis Pharma, souhaitent vous informer de la mise à jour des informations relatives aux médicaments contenant de la nicardipine et utilisés par voie intraveineuse et ce, à l'issue d'une réévaluation européenne de leur rapport bénéfice/risque.

Résumé

Les indications thérapeutiques recommandées de la nicardipine par voie intraveineuse sont désormais les suivantes :

- Traitement de l'hypertension aiguë menaçant le pronostic vital, en particulier en cas de :
 - o Hypertension artérielle maligne/encéphalopathie hypertensive.
 - o Dissection aortique, quand le traitement par des bêta-bloquants à courte durée d'action n'est pas approprié, ou en association avec un bêta-bloquant quand le blocage des récepteurs bêta seul n'est pas efficace.
 - o Pré-éclampsie sévère, quand d'autres agents antihypertenseurs administrés par voie intraveineuse ne sont pas recommandés ou sont contre-indiqués.
- Traitement de l'hypertension post-opératoire.

Compte tenu de données disponibles insuffisantes, l'utilisation de la nicardipine n'est plus indiquée :

- En anesthésie, pour traiter l'hypotension contrôlée et l'hypertension en période péri-opératoire.
- Pour traiter l'hypertension accompagnée d'une atteinte viscérale menaçant le pronostic vital à très court terme (urgence hypertensive), notamment lors de décompensation ventriculaire gauche avec œdème pulmonaire.

Par ailleurs, la nicardipine doit être administrée uniquement en perfusion intraveineuse continue par des spécialistes dans un environnement médical bien contrôlé, tel que les hôpitaux et unités de soins intensifs, avec une surveillance continue de la pression artérielle.

La vitesse d'administration doit être précisément contrôlée à l'aide d'un pousse-seringue électronique ou d'une pompe volumétrique. La pression artérielle et la fréquence cardiaque doivent être surveillées au minimum toutes les 5 minutes pendant la perfusion, puis jusqu'à stabilisation des signes vitaux et au moins pendant 12 heures après la fin de l'administration de nicardipine.

Chez les adultes, le traitement doit commencer par une administration continue de nicardipine à la vitesse de 3-5 mg/h pendant 15 min. La vitesse peut être augmentée par palier de 0,5 ou 1 mg toutes les 15 minutes, sans dépasser 15 mg/h. Quand la pression artérielle cible est atteinte, la dose doit être réduite progressivement, jusqu'à généralement entre 2 et 4 mg/h, afin de maintenir l'efficacité thérapeutique. La nicardipine doit être utilisée avec précaution et à des doses plus faibles dans certaines populations particulières, notamment les insuffisants hépatiques et rénaux, les patients âgés et les femmes enceintes.

Contact expéditeur : informations@securite-patients.info

La sécurité et l'efficacité chez les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants n'ont pas été établies. En conséquence, la nicardipine doit être utilisée uniquement en cas d'hypertension menaçant le pronostic vital en soins intensifs pédiatriques ou dans des contextes post-opératoires.

Nouvelles conditions de prescription et délivrance

Compte tenu de ce qui précède, les spécialités contenant de la nicardipine injectable sont désormais réservées :

- à l'usage hospitalier ;
- à l'usage en situation d'urgence selon l'article R.5121-96 du code de la santé publique, ce qui signifie que les médecins n'exerçant pas dans un établissement de santé sont autorisés à administrer eux-même ce médicament dans le cas où ils interviennent en situation d'urgence ou dans le cadre d'une structure d'assistance médicale mobile ou de rapatriement sanitaire.

Informations complémentaires

La nicardipine est un médicament antihypertenseur, qui diminue la pression artérielle en permettant aux vaisseaux sanguins de se relâcher.

Cet inhibiteur calcique agit essentiellement au niveau des canaux calciques du muscle lisse vasculaire. Elle inhibe à très faibles concentrations la pénétration intracellulaire du calcium, empêchant les cellules de se contracter, ce qui contribue au relâchement des vaisseaux sanguins. Son action s'exerce de façon prépondérante au niveau de la musculature lisse artérielle. Ceci se reflète par des changements relativement importants et rapides de la pression artérielle, avec des changements inotropes minimes de la fonction cardiaque (effet baroréflexe).

Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et la notice des différentes spécialités contenant de la nicardipine en solution injectable ont été mis à jour en conséquence.

Déclaration des effets indésirables

L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent géographiquement. Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>

Information médicale

Pour toute question ou demande d'information complémentaire concernant l'utilisation de médicaments à base de nicardipine par voie injectable, vous pouvez contacter les laboratoires concernés (voir tableau ci-dessous)

Dénomination	Titulaires de l'autorisation de mise sur le marché
LOXEN 10 mg/10ml, solution injectable (I.V.)	NOVARTIS PHARMA / Information et Communication Médicales Tél : 01 55 47 66 00
NICARDIPINE ARROW 10 mg/10 ml, solution injectable	ARROW / Info médicale et Pharmacovigilance Tél : 04 72 71 63 97
NICARDIPINE AGUETTANT 10 mg/10 ml, solution injectable	AGUETTANT / Info médicale et Pharmacovigilance Tél : 0 800 74 99 74

Nous vous remercions de prendre en compte cette information.

Les informations complémentaires sont accessibles sur le site de l'ANSM à l'aide du lien suivant : <http://ansm.sante.fr>

Bibliographie

1. Ameli. Définition et facteurs favorisants de l'HTA [Internet]. Ameli. 2019 [cité 5 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr>
2. Hypertension artérielle (HTA) [Internet]. Inserm - La science pour la santé. 2018 [cité 30 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr>
3. Mounier-Vehier C, Amar J, Bovin J-M, Denolle T, Fauvel J-P, Plu-Bureau G, Tsatsaris V, Blacher J - 2015 - Consensus d'experts HTA et grossesse.pdf [Internet]. [cité 5 oct 2020]. Disponible sur: <http://www.sfhta.eu>
4. Fédération française de cardiologie. Risque cardio-vasculaire chez les femmes [Internet]. Fédération française de cardiologie. 2016 [cité 15 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.fedecardio.org>
5. Amar J. Hypertension de la grossesse. EMC-Cardiologie. 2019;14(2):1-20.
6. Collège national des gynécologues et obstétriciens français. item 17: Principales complications de la grossesse-HyperTension artérielle (HTA) gravidique [Internet]. Université médicale virtuelle francophone. 2010 [cité 30 déc 2019]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/gynecologie-et-obstetrique>
7. Bilano VL, Ota E, Ganchimeg T, Mori R, Souza JP. Risk Factors of Pre-Eclampsia/Eclampsia and Its Adverse Outcomes in Low- and Middle-Income Countries: A WHO Secondary Analysis. PLoS ONE [Internet]. 2014 [cité 3 janv 2020];9(3). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>
8. Soomro S, Kumar R, Lakhan H, Shaukat F. Risk Factors for Pre-eclampsia and Eclampsia Disorders in Tertiary Care Center in Sukkur, Pakistan. Cureus [Internet]. 2019 [cité 3 janv 2020];11(11). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>
9. Skjærven R, Wilcox AJ, Lie RT. The Interval between Pregnancies and the Risk of Preeclampsia. N Engl J Med. 2002;346(1):33-8.
10. Vial F, Baka N-E, Herbain D. Prééclampsie, éclampsie. EMC-Anesth-Réanimation. 15 janv 2020;40(2):1-18.
11. Ditisheim A, Pechère-Bertschi A, unité hypertension artérielle HUG. La pré-éclampsie explications et conseils préventifs [Internet]. Hôpitaux universitaires Genève HUG; 2017 [cité 5 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.hug-ge.ch>
12. Gressier, B. Cours magistrale sur l'HTA gravidique. 2017
13. Dubar G, Rackelboom T, Tsatsaris V, Mignon A. Prééclampsie. Éclampsie. EMC-Anesth-Réanimation. 2012;9(2):1-18.
14. Cudmore M, Ahmad S, Al-Ani B, Fujisawa T, Coxall H, Chudasama K, et al. Negative Regulation of Soluble Flt-1 and Soluble Endoglin Release by Heme Oxygenase-1. Circulation. 2007;115(13):1789-97.

15. Delcroix, M, Arwidson, P, Berlin, I, Boussiron, D, Carbonne, B, Cenzano, A, et al. Conférence de Consensus : Grossesse et tabac-Texte des recommandations version longue [Internet]. 2004 [cité 15 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr>
16. . Stades du développement du fœtus - Problèmes de santé de la femme [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. [cité 5 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.merckmanuals.com>
17. Larousse . Coupe du placenta – Média LAROUSSE [Internet]. [cité 31 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr>
18. Red-Horse K, Zhou Y, Genbacev O, Prakobphol A, Foulk R, McMaster M, et al. Trophoblast differentiation during embryo implantation and formation of the maternal-fetal interface [Internet]. American Society for Clinical Investigation; 2004 [cité 5 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.jci.org>
19. Lecarpentier E, Fournier T, Guibourdenche J, Gil S, Tsatsaris V. Le placenta humain. EMC - Obstétrique. 2015;10(2):1-18.
20. Comité éditorial pédagogique UVMaF. Le placenta : anatomie et physiologie [Internet]. 2010 [cité 28 sept 2019]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr>
21. Kayem G, Batteux F. Immunologie de la grossesse. Presse Médicale. 2008;37(11):1612-9.
22. Beaufils M. Hypertensions de la grossesse. Néphrologie Thérapeutique. 2010;6(3):200-14.
23. Beaufils M, Haddad B, Bavoux F. Hypertension artérielle pendant la grossesse : aspects physiopathologiques et pronostic à long terme. EMC – Obstétrique. 2006;1(2):1-13.
24. Lecarpentier E, Fournier T, Guibourdenche J, Tsatsaris V. Physiopathologie de la pré-éclampsie. Presse Médicale. 2016;45(7-8):631-7.
25. Karumanchi SA, Epstein FH. Placental ischemia and soluble fms-like tyrosine kinase 1: Cause or consequence of preeclampsia? Kidney Int. 2007;71(10):959-61.
26. SFAR, CNGOF. Prise en charge de la patiente avec une pré-éclampsie sévère-Fiches pratiques [Internet]. 2020 [cité 2 janv 2021]. Disponible sur: <https://sfar.org>
27. Bouet P-E, Gillard, P, Descamps, P, Sentilhes, L. Prise en charge d'une patiente atteinte de pré-éclampsie. Rev Prat. 2014;64:1145-52.
28. Payen JF, Fauvage B, Falcon D, Lavagne P. Oedème cérébral par lésion de la barrière hématoencéphalique : mécanismes et diagnostic. Ann Fr Anesth Réanimation. 2003;22(3):220-5.
29. Collinet P, Jourdain M. Le HELLP syndrome. Réanimation. 2007;16(5):386-92.
30. Beucher G, Simonet T, Dreyfus M. Prise en charge du HELLP syndrome. Gynécologie Obstétrique Fertil. 2008;36(12):1175-90.
31. Sananes N, Boisrame T, Langer B. Hématome rétroplacentaire. EMC - Obstétrique. 2012;7(3):1-11.

32. Aiken C, Mehaseb M, Konje J. 27 Placental Abnormalities [Internet]. 2012 [cité 20 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.semanticscholar.org>
33. Pavic, M, Gérome, P. Hématologie Collège National des Enseignants de Médecine Interne [Internet]. UMVF - Université Médicale Virtuelle Francophone; 2013 [cité 20 juin 2021]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr>
34. Elalamy I. Coagulation intravasculaire disséminée. EMC-Hématologie. 2006;1-11
35. Joel L Moake. Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 19 oct 2020]. Disponible sur <https://www.msmanuals.com>
36. Moulin B, Hertig A, Rondeau E. Rein et prééclampsie. Ann Fr Anesth Réanimation. 2010;29(4):83-90.
37. Ameli. Diagnostic de l'hypertension artérielle gravidique [Internet]. L'assurance maladie. 2019 [cité 13 août 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr>
38. FRHTA. L'automesure [Internet]. Fondation de recherche sur l'hypertension artérielle. [cité 20 juin 2021]. Disponible sur: <http://www.frhta.org>
39. Pasyar S, Wilson LM, Pudwell J, Peng YP, Smith GN. Investigating the diagnostic capacity of uric acid in the occurrence of preeclampsia. Pregnancy Hypertens. 2020;19:106-11.
40. Damacena AT, Poiati JR, Moreira DA, Reis GS, Oliveira LG, Peraçoli JC, et al. 115 Association between uric acid serum and maternal and perinatal results in preeclampsia: Risk factors, prediction of preeclampsia. Pregnancy Hypertens Int J Womens Cardiovasc Health. 2016;6(3):235.
41. Livingston JR, Payne B, Brown M, Roberts JM, Côté A-M, Magee LA, et al. Uric Acid as a Predictor of Adverse Maternal and Perinatal Outcomes in Women Hospitalized With Preeclampsia. J Obstet Gynaecol Can. 2014;36(10):870-7.
42. Roche. Elecsys sFlt-1: Test immunologique par électrochimiluminescence (ECLIA) pour le dosage quantitatif in vitro de la sFlt-1 (tyrosine kinase 1 soluble analogue au fms) dans le sérum humain [Internet]. 2018 [cité 11 avr 2021]. Disponible sur: www.diagnostics.roche.com
43. Vieillefosse S, Guibourdenche J, Atallah A, Haddad B, Fournier T, Tsatsaris V, et al. Facteurs prédictifs et pronostiques de la prééclampsie : intérêt du dosage du PIGF et du sFLT-1. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 2016;45(9):999-1008.
44. Roche. Elecsys PIGF: Test immunologique par électrochimiluminescence (ECLIA) pour le dosage quantitatif in vitro du PIGF (placental growth factor, facteur de croissance placentaire) dans le sérum humain [Internet]. 2018 [cité 11 avr 2021]. Disponible sur: www.diagnostics.roche.com
45. Roche. Électrochimiluminescence (ECL) [Internet]. Diagnostics Roche. [cité 11 avr 2021]. Disponible sur: <https://diagnostics.roche.com>

46. Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Gynécologie Obstétrique [Internet]. 4ème édition. Issy les moulineaux: Elsevier Masson.SAS; 2018 [cité 11 oct 2020]. (Les référentiels des collèges). Disponible sur: <https://www-elsevierelibrary-fr>
47. Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Item 17 : Principales complications de la grossesse – HyperTension Artérielle (HTA) gravidique. UVMF - Université Médicale Virtuelle Francophone; 2010.
48. Comité éditorial pédagogique de l'université virtuelle de maïeutique francophone (UVMaF). Modifications physiologiques de la grossesse [Internet]. Université Médicale Virtuelle Francophone; 2011 [cité 3 mars 2020]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr>
49. Faye K, Heng LH, Collomp R, Peroux E. Hypertension et stress. J Mal Vasc. 2008;28(1):4-8
50. FRHTA. HTA et stress [Internet]. [cité 31 mai 2021]. Disponible sur: <http://www.frhta.org>
51. Mounier-Vehier C, Delsart P. Hypertension artérielle de la grossesse : une situation à risque cardiovasculaire. Presse Médicale. 2009;38(4):600-8.
52. Pharmacomedicale. Récepteurs couplés aux protéines G [Internet]. Site du collège national de pharmacologie médicale. [cité 1 mai 2021]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org>
53. Emmanuel Jaspard-Université d'angers. Les différents types de récepteurs - Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) et les protéines G [Internet]. [cité 3 mai 2021]. Disponible sur: <http://biochimej.univ-angers.fr>
54. Gressier, B. Cours de pharmacologie moléculaire sur les récepteurs membranaires. 2016
55. Lechat, Ph. Chapitre 10-Système nerveux autonome [Internet]. Médecine Sorbonne Université. [cité 1 mai 2021]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr>
56. Pharmacomedicale. Médicaments du Système Rénine-Angiotensine [Internet]. Site du collège national de pharmacologie médicale. 2018 [cité 3 mai 2021]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org>
57. Pharmacomedicale. Bêta-bloquants [Internet]. Site du collège national de pharmacologie médicale. 2018 [cité 10 déc 2020]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org>
58. Bejan-Angoulvant T, Angoulvant D. Mise au point sur les bêtabloquants en 2020. Rev Médecine Interne. 1 nov 2020;41(11):741-7
59. VIDAL. TRANDATE 200 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL [Internet]. eVidal version 3. 2021 [cité 3 mai 2021]. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr>
60. Cissoko H, Jonville-Béra A-P, Swortfiguer D, Giraudeau B, Autret-Leca E. Exposition aux bêtabloquants en fin de grossesse. Arch Pédiatrie. 2005;12(5):543-7.
61. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT). Bêta-bloquants et grossesse

- [Internet]. CRAT. 2021 [cité 8 déc 2020]. Disponible sur: <https://lecrat.fr>
62. Vauzelle C, Assari, F, Cournot, MP, Elefant, E. Bêtabloquants, grossesse et allaitement. Lett Gynécologue. 2007;(320):12
63. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT). Labétalol grossesse et allaitement [Internet]. CRAT. 2021 [cité 8 déc 2020]. Disponible sur: <https://lecrat.fr>
64. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT). Métoprolol- Grossesse et allaitement [Internet]. CRAT. 2021 [cité 15 avr 2021]. Disponible sur: <https://lecrat.fr>
65. Professeur Christophe Ribuot. UE 6 : initiation à la connaissance du médicament Chapitre 6 : les canaux ioniques [Internet]. 2011 [cité 10 mai 2021]. Disponible sur: <http://unf3s.cerimes.fr>
66. Canon, F. Physiologie des systèmes intégrés, les principes et fonctions - La contraction de la cellule nécessite du calcium [Internet]. 2016 [cité 10 mai 2021]. Disponible sur: <https://ressources.unisciel.fr>
67. VIDAL. LOXEN 20 mg cp séc [Internet]. eVidal version 3. 2021 [cité 14 juin 2021]. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr>
68. VIDAL. LOXEN LP 50 mg gél LP [Internet]. eVidal version 3. 2021 [cité 14 juin 2021]. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr>
69. VIDAL. ADALATE LP 20 mg cp LP [Internet]. eVidal version 3. 2021 [cité 14 juin 2021]. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr>
70. VIDAL. CHRONADALATE LP 30 mg cp osmot pellic LP [Internet]. eVidal version 3. 2021 [cité 14 juin 2021]. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr>
71. Bellien J. Antagonistes calciques. EMC-Cardiol. 2013;8(2):1-9.
72. Pharmacomedicale. Inhibiteurs calciques (sauf comme antiarythmiques) [Internet]. Site du collège national de pharmacologie médicale. 2017 [cité 11 déc 2020]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org>
73. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT). Nicardipine-Grossesse et allaitement [Internet]. CRAT. 2018 [cité 13 déc 2020]. Disponible sur: <https://lecrat.fr>
74. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT). Nifédipine-Grossesse et allaitement [Internet]. CRAT. 2018 [cité 13 déc 2020]. Disponible sur: <https://lecrat.fr>
75. Lüllmann, H, Mohr, K, Hein, L. Atlas de poche pharmacologie-chapitre 12 système sympathique [Internet]. 5ème édition. Lavoisier médecine sciences; 2016 [cité 23 mai 2021]. 414 p. Disponible sur: <https://complements.lavoisier.net>
76. Bordet, R, Carton, L, Deguil, J, Dondaine, T. Neuropsychopharmacologie-Chapitre 6: Pharmacologie du système noradrénergique [Internet]. 2019^e éd. Issy les moulineaux: Elsevier Masson.SAS; [cité 11 mai 2021]. 304 p. Disponible sur: <https://www.elsevier.com>

77. De Jong W, Van Giersbergen P. ALPHA-METHYLDOPA. In: Enzymes As Targets for Drug Design [Internet]. Elsevier; 1989 [cité 17 mai 2021]. p. 31-44. (Academi Press Inc).
78. Llorca-Torrallba M, Borges G, Neto F, Mico JA, Berrocoso E. Noradrenergic Locus Coeruleus pathways in pain modulation. *Neuroscience*. 2016;338:93-113.
79. VIDAL. ALDOMET 250 mg cp enr [Internet]. eVidal version 3. 2021 [cité 23 mai 2021]. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr>
80. Pillon F. Traitement antihypertenseur et grossesse. *Actual Pharm*. 2011;50(508):37-9
81. Pharmacomedicale. Anti-hypertenseurs d'action centrale [Internet]. Site du collège national de pharmacologie médicale. 2019 [cité 13 déc 2020]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org>
82. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT). Méthylidopa- Grossesse et allaitement [Internet]. CRAT. 2018 [cité 13 déc 2020]. Disponible sur: <http://lecrat.fr>
83. VIDAL. ALDOMET 500 mg cp enr [Internet]. eVidal version 3. 2021 [cité 13 déc 2020]. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr>
84. Comité éditorial pédagogique de l'université virtuelle de maïeutique francophone (UVMaF). La physiologie du liquide amniotique. Université Médicale Virtuelle Francophone; 2011.
85. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Rappel - IEC / ARA II et grossesse : ne jamais utiliser au cours des 2ème et 3ème trimestres de grossesse, déconseillé au 1er trimestre - Point d'information [Internet]. ANSM. [cité 13 déc 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr>
86. Antihypertenseurs la grossesse impose-des choix specifiques. *Rev Prescire*. (323):683.
87. Monrozies, B. Quel suivi pour une femme enceinte hypertendue? *Réal En Gynécologie-Obstétrique* [Internet]. 2014 [cité 9 nov 2020];(172). Disponible sur : <http://www.realites-cardiologiques.com>
88. Agence nationale de securité du médicament et des produits de santé C. Nicardipine par voie intraveineuse : modifications des indications, des modalités d'utilisation et des conditions de prescription et de délivrance. ANSM. 2015.
89. Carles G, Helou J, Dallah F, Ibrahim N, Alassas N, Youssef M. Utilisation de l'urapidil injectable dans l'hypertension gravidique et la prééclampsie. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2012;41(7):645-9.
90. Roche S, Samain E, Diemunsch P, Jaber S, Piriou V, Tauzin-Fin P. Urapidil : revue des études récentes. *Prat En Anesth Réanimation*.2011;15(3):180-7.
91. VIDAL. CATAPRESSAN 0,15 mg/ml sol inj [Internet]. eVidal version 3. 2021 [cité 3 janv 2021]. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr>
92. VIDAL. NEPRESSOL 25 mg/2 ml pdre/solv p sol inj [Internet]. eVidal version 3. 2021

[cité 3 janv 2021]. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr>

93. Lecarpentier E, Haddad B, Goffinet F, Tsatsaris V. Moyens thérapeutiques de la prise en charge de la pré-éclampsie. *Presse Médicale*. 2016;45(7-8):638-45.
94. Mounier-Vehier C, Amar J, Boivin J-M, Denolle T, Fauvel J-P, Plu-Bureau G, et al. Hypertension artérielle et grossesse. Consensus d'experts de la Société française d'hypertension artérielle, filiale de la Société française de cardiologie. *Presse Médicale*. 2016;45(7-8):682-99.
95. Medhioub Kaaniche,F, Chaari A, Turki O, Rgaieg K, Baccouch N, Zekri M, et al. Actualité sur le syndrome HELLP (Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets). *Rev Médecine Interne*. 2016;37(6):406-4011.
96. Collinet, P, Jourdain, M. Le HELLP syndrome. *Réanimation*. 2007;16(5):386-92.
97. Girardie, P. Chapitre 62: Pré-éclampsie. In: Urgence et grossesse [Internet]. [cité 14 juin 2021]. Disponible sur: <https://sofia.medicalistes.fr>
- 98..Réseau périnatal AURORE. HYPERTENSION ARTÉRIELLE GESTATIONNELLE PRÉ ÉCLAMPSIE – ÉCLAMPSIE – HELLP [Internet]. 2017 [cité 8 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.aurore-perinat.org>
99. Collège national des Enseignants de Réanimation médicale. Item 250 : Oedème aigu pulmonaire. Université Médicale Virtuelle Francophone; 2010.
100. Mounier-Vehier C, Amar J, Bovin J-M, Denolle T, Fauvel J-P, Plu-Bureau G, Tsatsaris V, Blacher J. Consensus d'experts HTA et grossesse [Internet]. Société française d'hypertension artérielle. 2015 [cité 5 oct 2020]. Disponible sur: <http://www.sfhta.eu>
101. Orgeig S, Morrison JL, Sullivan LC, Daniels CB. Chapter 9 - The Development of the Pulmonary Surfactant System. In: Harding R, Pinkerton KE, éditeurs. *The Lung (Second Edition)* [Internet]. Boston: Academic Press; 2014 [cité 10 juin 2021]. p. 183-209. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com>
102. Lacroze V. La corticothérapie prénatale – Antenatal corticosteroids. *Lett Gynécologue*. 2011;(356):19-21.
103. Leroux, V, Fontan, J-E, Oury, J-F. Le Point sur la corticothérapie anténatale: prévention de la maladie des membranes hyalines et complications de la prématurité [Internet]. [cité 10 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.yumpu.com>
104. Lattari Balest, A. Syndrome de détresse respiratoire chez le nouveau-né - Problèmes de santé infantiles [Internet]. *Manuels MSD pour le grand public*. 2020 [cité 10 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com>
105. Winer N, Tsasaris V. État des connaissances : prise en charge thérapeutique de la prééclampsie. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2008;37(1):5-15.
106. Kayem G, Mandelbrot L, Haddad B. Utilisation du sulfate de magnésium en obstétrique. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2012;40(10):605-13.

107. Raphael V, Levasseur J. Éclampsie. EMC Médecine Urgence. 2007;1-14.
108. Réseau périnatal de la Réunion. Protocole pré éclampsie simple [Internet]. 10/19 [cité 31 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.repere.re>
109. Branger B, Ronchi C, Paumier A. Sulfate de magnésium à visée neuro-protectrice chez le grand prématuré en pré-partum immédiat [Internet]. Réseau sécurité naissance; 2015 [cité 30 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.reseau-naissance.fr>
110. Réseau périnatal de la Réunion. Protocole pre eclampsie severe [Internet]. 2019 [cité 31 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.repere.re>
111. Boivin J-M, Gonthier D, Chau K. Organiser le parcours de soins de la femme hypertendue enceinte. Presse Médicale. 2016;45(7, Part 1):646-50.
112. Haute autorité de santé. Grossesses à risque : orientation des femmes enceintes entre les maternités en vue de l'accouchement [Internet]. HAS. 2019 [cité 7 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr>
113. Cournot M, Lairez O, Medzech B. La prééclampsie : un défi pour la cardiologie. Ann Cardiol Angéiologie. 2018;67(4):280-7.
114. Haute autorité de santé (HAS). Contraception chez la femme en post-partum [Internet]. HAS. 2017 [cité 17 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr>
115. Hugon-Rodin J, Plu-Bureau G. Hypertension et grossesse. Le post-partum. Presse Médicale. 2016;45(7, Part 1):651-8.
116. Theunissen, A. Préconisations en matière d'inhibition de la lactation [Internet]. Gynéco online. 2019 [cité 8 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.gyneco-online.com>
117. Sosner P, Gremeaux V, Bosquet L, Herpin D. Hypertension artérielle et exercice physique – Mise au point pratique. Ann Cardiol Angéiologie. 2014;63(3):197-203.
118. Genest Dominique S., Falcao Stéphanie, Gutkowska Jolanta, Lavoie Julie L. Impact of Exercise Training on Preeclampsia. Hypertension. 2012;60(5):1104-9.
119. Haute autorité de santé. Prescription d'activité physique et sportive pendant la grossesse et en post-partum [Internet]. HAS. 2019 [cité 8 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr>
120. Organisation mondiale de la santé. Recommandations de l'OMS pour la prévention et le traitement de la prééclampsie et de l'éclampsie [Internet]. OMS; 2014 [cité 18 janv 2021]. Disponible sur: <https://apps.who.int>
121. Meher S, Abalos E, Carroli G. Bed rest with or without hospitalisation for hypertension during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2005 [cité 1 févr 2021];(4). Disponible sur: <https://www-cochranelibrary-com>
122. Meher S, Duley L. Rest during pregnancy for preventing pre-eclampsia and its

- complications in women with normal blood pressure. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2006 [cité 1 févr 2021];(2). Disponible sur: <https://www-cochranelibrary-com>
123. Ameli. Réduire le risque cardiovasculaire [Internet]. Assurance maladie. 2021 [cité 8 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr>
124. Nestlé Nutri Pro. Alimentation et maladies cardiovasculaires [Internet]. Nestlé Nutri Pro. 2012 [cité 18 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.nutripro.nestle.fr>
125. Blais C, Raymond E, Jobin C, Thériault HA. Mon guide nutritionnel pour prévenir et traiter l'hypertension artérielle. Montr Can Société Québécoise D'hypertension Artérielle. 2019;1-19.
126. Ménard J, Bourget-Massari A, Meneton, Pierre, Point, C, Truffe-Bonnal, P. HTA- Hypertension artérielle alimentation et mode de vie: état des lieux et pistes pratiques [Internet]. Direction générale de la santé- Edition Sicom; 2006.Disponible sur: <http://mangerbouger.fr>
127. Delahaye, F, Gevigny, G. Prévention cardio-vasculaire - L'alimentation [Internet]. Cardiologie Pratique. 2010 [cité 28 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.cardiologie-pratique.com>
128. Dallongeville J. Acides gras alimentaires et risque cardiovasculaire. Arch Mal Coeur Vaiss - Prat. 2013;2013(214):30-5.
129. Schlienger J-L, Monnier L. Acides gras oméga 3 : une trop belle histoire encore en quête de preuves. Médecine Mal Métaboliques. 2020;14(6):567-75.
130. Ameli. Maladies liées à l'alcool [Internet]. L'assurance maladie. 2021 [cité 8 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr>
131. Ghesquière L, Clouqueur E, Garabedian C, Tsatsaris V, Houfflin-Debarge V. Peut-on prévenir la pré-éclampsie ? Presse Médicale. 2016;45(4, Part 1):403-13.
132. Organisation mondiale de la santé. OMS | La supplémentation en calcium durant la grossesse pour la prévention des troubles hypertensifs et des problèmes connexes [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 18 janv 2021]. Disponible sur: <http://www.who.int>
133. Tomaschitz A, Ritz E, Pieske B, Rus-Machan J, Kienreich K, Verheyen N, et al. Aldosterone and parathyroid hormone interactions as mediators of metabolic and cardiovascular disease. Metabolism.2014;63(1):20-31.
134. Benachi A, Cordier, A-G, Courbebaisse, M, Souberbielle, J-C. Vitamine D et grossesse. Presse Médicale. 2013;42(10):1370-82.
135. Organisation mondiale de la santé. OMS | La supplémentation en vitamine D chez la femme enceinte [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 18 janv 2021]. Disponible sur: <http://www.who.int>
136. Atallah A, Lecarpentier E, Goffinet F, Gaucherand P, Doret-Dion M, Tsatsaris V. Aspirine et prééclampsie. Presse Médicale.2019;48(1):34-45.

137. Belhomme N, Doudnikoff C, Polard E, Henriot B, Isly H, Jego P. Aspirine : indications et utilisation durant la grossesse. *Rev Médecine Interne*. 2017;38(12):825-32.
138. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Rappel : Jamais d'AINS à partir du début du 6ème mois de grossesse - Point d'Information [Internet]. ANSM. [cité 14 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr>
139. Cruz-Lemini M, Vázquez JC, Ullmo J, Llurba E. Low-molecular-weight heparin for prevention of preeclampsia and other placenta-mediated complications: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2021 [cité 25 juin 2021]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com>
140. Groom KM, David AL. The role of aspirin, heparin, and other interventions in the prevention and treatment of fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(2, Supplement): 829-40.
141. Deruelle P, Girard J-M, Coutty N, Subtil D. Prévention de la prééclampsie. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 2010;29(3):31-5.
142. Guerby P, Vidal F, Garoby-Salom S, Vayssiere C, Salvayre R, Parant O, et al. Implication du stress oxydant dans la physiopathologie de la pré-éclampsie : mise au point. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2015;43(11):751-6.
143. Bahadoran P, Zendejdel M, Movahedian A, Zahraee RH. The relationship between serum zinc level and preeclampsia. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2010;15(3):120-4.
144. Ma Y, Shen X, Zhang D. The Relationship between Serum Zinc Level and Preeclampsia: A Meta-Analysis. *Nutrients*. 2015;7(9):7806-20.
145. Eze SC, Ododo NA, Ugwu EO, Enebe JT, Onyegbule OA, Eze IO, et al. Serum selenium levels of pre-eclamptic and normal pregnant women in Nigeria: A comparative study. *PloS One*. 2020;15(8).
146. Rayman MP, Searle E, Kelly L, Johnsen S, Bodman-Smith K, Bath SC, et al. Effect of selenium on markers of risk of pre-eclampsia in UK pregnant women: a randomised, controlled pilot trial. *Br J Nutr*. 2014;112(1):99-111.
147. Bullarbo M, Mattson H, Broman A-K, Ödman N, Nielsen TF. Magnesium Supplementation and Blood Pressure in Pregnancy: A Double-Blind Randomized Multicenter Study. *J Pregnancy* [Internet]. 2018 [cité 28 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>
148. de Araújo CAL, de Sousa Oliveira L, de Gusmão IMB, Guimarães A, Ribeiro M, Alves JGB. Magnesium supplementation and preeclampsia in low-income pregnant women – a randomized double-blind clinical trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):208.
149. Meher S, Duley L. Nitric oxide for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2007 [cité 22 juin 2021];(2). Disponible sur: <https://www-cochranelibrary-com>

150. Sutton EF, Gemmel M, Powers RW. Nitric oxide signaling in pregnancy and preeclampsia. *Nitric Oxide*. 2020;95:55-62.
151. Oyston C, Baker PN. Therapeutic strategies for the prevention and treatment of pre-eclampsia and fetal growth restriction. *Obstet Gynaecol Reprod Med*. 2020;30(6):184-9.
152. Vahedian-Azimi A, Karimi L, Reiner Ž, Makvandi S, Sahebkar A. Effects of statins on preeclampsia: A systematic review. *Pregnancy Hypertens*. 2021;23:123-30.
153. Meher, S, Duley, L. Garlic for preventing pre-eclampsia and its complications. *Pregnancy Childbirth Group* [Internet]. 2006 [cité 28 juin 2021]; Disponible sur: <https://www.cochrane.org>
154. VIDAL. Ail - Phytothérapie [Internet]. VIDAL. 2017 [cité 29 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes>
155. Ried K, Fakler P. Potential of garlic (*Allium sativum*) in lowering high blood pressure: mechanisms of action and clinical relevance. *Integr Blood Press Control*. 2014;7:71-82.
156. Bruno LO, Simoes RS, Simoes M de J, Girão MJBC, Grundmann O. Pregnancy and herbal medicines: An unnecessary risk for women's health—A narrative review. *Phytother Res*. 2018;32(5):796-810.



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : Vandenberghe Emeline REG. : 09 871 0 33 931 X

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 21 / 07 / 2021 à 18 h. 15. Amphithéâtre ou salle : Cure



Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :

Avis du directeur de thèse

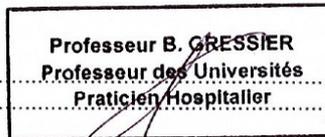
Nom : Gressier

Prénom : Bernard

- Favorable
- Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 6/7/2021
Signature:



Avis du président du jury

Nom : Dino

Prénom : Theo

- Favorable
- Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 6/7/21
Signature:

Décision du Doyen

- Favorable
- Défavorable

Le 21/7/2021
Le Doyen
M
B. DÉCAUDIN

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2020/2021

Nom : VANDERHEYDEN
Prénom : Emeline

Titre de la thèse : Le rôle du pharmacien dans la prise en charge de l'HTA gravidique et de ses complications

Mots-clés : Hypertension artérielle gravidique, toxémie gravidique, physiopathologie, pré-éclampsie, éclampsie, HELLP syndrome, hématome rétroplacentaire, coagulation intravasculaire disséminée, œdème aigu du poumon, retard de croissance intra-utérin, maladie des membranes hyalines, surveillance, automesure, règles hygiéno-diététiques, repos, antihypertenseurs, corticothérapie, sulfate de magnésium, prise en charge obstétricale, expectative, parcours de soins, prévention, post-partum, pronostic maternel cardiovasculaire, activités physiques, alimentation, tabac, alcool, calcium, antioxydants, aspirine, thérapeutiques à l'étude

Résumé :

L'hypertension artérielle gravidique est une complication fréquente de la grossesse. Son origine provient d'un défaut d'invasion trophoblastique dont tous les mécanismes physiopathologiques ne sont pas clairement élucidés. Les complications maternelles et fœtales engendrées par la pathologie engagent les pronostics vitaux. Une prise en charge optimale, précoce et multidisciplinaire est indispensable dans l'optimisation du parcours de soins. La pierre angulaire de la prise en charge réside dans la surveillance clinique et biologique rapprochée, le repos et le respect des règles hygiéno-diététiques. Dans le cadre de l'hypertension sévère un traitement antihypertenseur doit être initié en complément: le labétalol, la nicardipine, la nifédipine, ou l'alpha-méthyl dopa. Une hospitalisation d'urgence est requise devant toute pré-éclampsie. Le seul traitement curatif à ce jour est l'interruption de la grossesse. Or, l'expectative reste la solution à privilégier en fonction du terme quand la balance bénéfices / risques le permet. Un suivi dans le post-partum sera mis en place pour la prévention des complications cardiovasculaires et l'anticipation d'une future grossesse. Le pharmacien tient une place importante tant en terme d'éducation, que de suivi thérapeutique au sein du parcours de soins ambulatoires.

Membres du jury :

Président : Pr Dine Thierry, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier, Groupe Hospitalier Loos-Haubourdin, Faculté de pharmacie de Lille

Assesseur(s) : Pr Gressier Bernard, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier, Centre hospitalier d'Armentières, Faculté de Pharmacie de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Mme Dehay Pascaline, Docteur en Pharmacie, Titulaire de la Pharmacie de Richebourg

